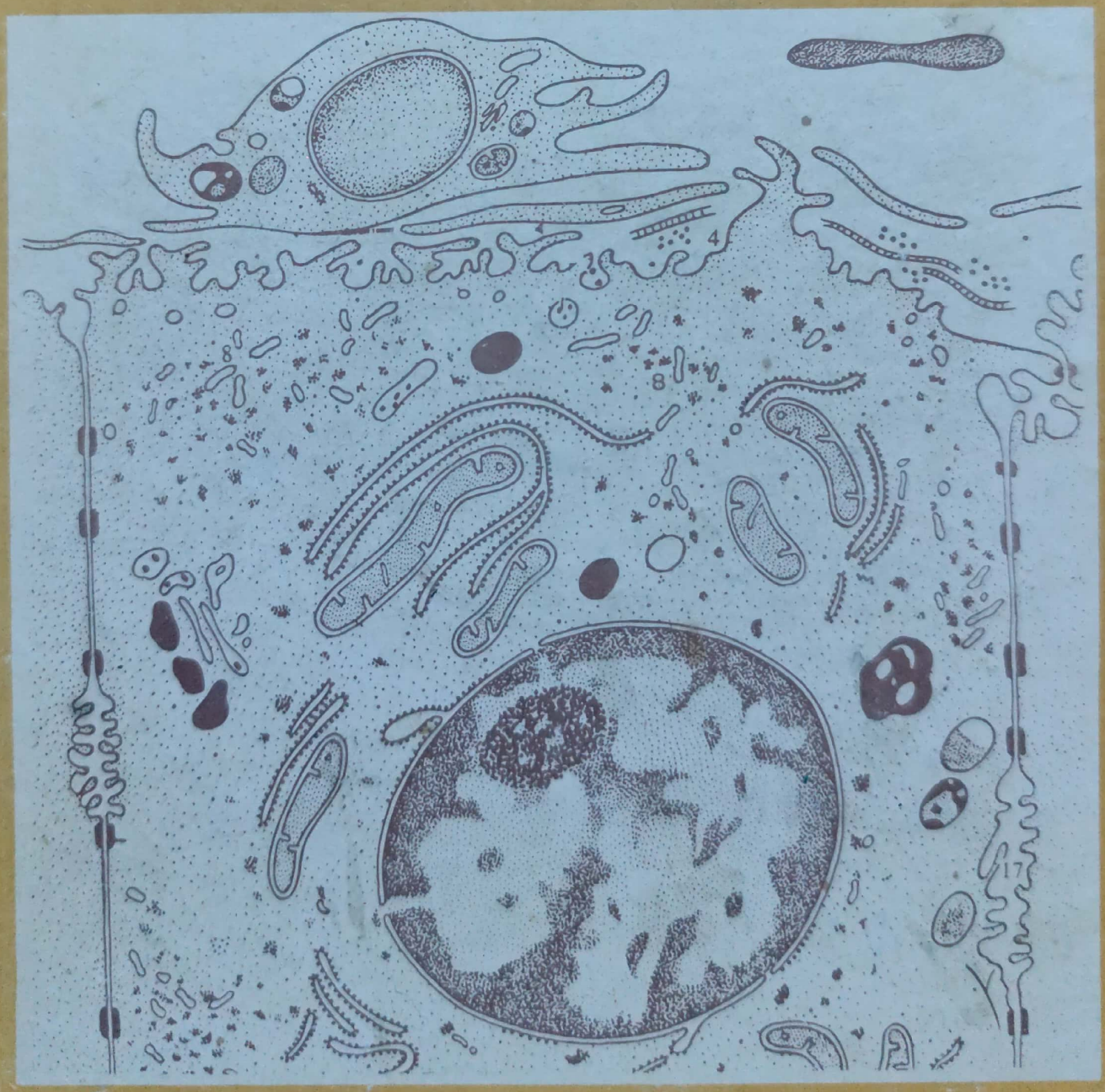
SERIA PROGRESE ÎN MEDICINĂ DACIA

NICOLAE MIU · GEORGETA FARCAȘ

PATOLOGIA HEPATICĂ A COPILULUI



Scanned with OKEN Scanner

NICOLAE MIU • GEORGETA FARCAȘ

PATOLOGIA HEPATICĂ A COPILULUI

EDITURA DACIA
CLUJ-NAPOCA, 1992

Scanned with OKEN Scanner

În seria „Progrese în medicină" urmează să apară:

Derevenco, P.; Anghel, I.; Bălan, A.: **Stresul în sănătate și boală. De la teorie la practică.**

Florescu, P.: **Progrese în morfopatologie**

Ionescu, N. G.; Szabo, J.: **Splina**

Rîndașu, S.; Brătucu, L. Sebastian: **Terapie intensivă în psihiatrie**

ISBN 973-35-0262-6

Scanned with OKEN Scanner

CUVÎNT ÎNAINTE

Patologia hepatică a copilului se definește printr-o cauzalitate extrem de variată, ceea ce imprimă manifestărilor clinice anumite particularități, diagnosticul de boală fiind mult mai greu de susținut, comparativ cu alte vîrste. Astfel, începînd de la vîrsta de nou-născut, problematica hepatopatiilor constituie un domeniu cît se poate de dificil și în același timp tentant de descifrat: erorile înnăscute de metabolism pot avea frecvent ca organ „țintă" — ficatul; hepatitele neonatale, colestatice sau nu, au particularități clinico-histologico-evolutive; substratul malformativ congenital ridică, de asemenea, probleme deosebite medico-chirurgicale. Cu creșterea, suferința hepatică se apropie de cea a adultului, dar rămîn o serie de particularități legate de vîrstă, de caracteristicile imunității la copil, care imprimă un colorit semiologic aparte și diferențe evolutive față de adult.

Frecvența mare a hepatitelor cronice postvirale la vîrsta de copil în condițiile țării noastre, gravitatea stabilirii unui asemenea diagnostic, dificultățile terapeutice, ne-au determinat să insistăm în prezenta lucrare pe aceste aspecte, încercînd să aducem clinicianului noutățile etiopatogenetice și imunologice din acest domeniu, pentru înțelegerea temeinică a evoluției clinice și pentru alegerea cea mai eficientă a metodelor terapeutice.

Am intenționat să apropiem patologia hepatică de cea de vecinătate (căi biliare) și cu deosebire patologia splenică, frecvent intricată cu cea hepatică.

Cartea nu și-a propus să trateze exhaustiv hepatologia pediatrică, ci să atragă atenția asupra unui diagnostic clinic co-

Scanned with OKEN Scanner

rect, respectiv asupra unui raționament clinic adecvat conform particularităților patologiei la vîrsta mică, insistînd apoi pe problematica atît de complexă a etiopatogeniei și tratamentului hepatitelor cronice la copil.

Intenția autorilor a fost de a pune la punct o serie de aspecte din hepatologia pediatrică, cartea adresîndu-se deopotrivă studentului în medicină, practicienilor, clinicienilor pediatri și nu numai pediatri, bazîndu-se în mare parte pe experiența personală.

Mulțumiri colegilor din clinică și domnului conferențiar Dr. DORU DEJICA, pentru ajutorul dat în elaborarea cărții.

AUTORII

Scanned with OKEN Scanner

CUPRINS

Cuvînt înainte 5

Cap. I. HEPATOMEGALIA LA COPIL 9
I.1. Date de semiologie clinică 9
I.2. Clasificarea hepatomegaliilor la copil 11
I.3. Examinările paraclinice în hepatomegalii 13
I.3.1. Examinări radiologice 13
I.3.2. Scintigrafia, ecotomografia, laparoscopia 14

Cap. II. EXPLORAREA FUNCȚIONALĂ A FICATULUI 16
II.1. Bilirubinemia, bilirubinuria, urobilinuria 16
II.1.1. Icterele cu bilirubină neconjugată 18
II.1.2. Icterele cu bilirubină conjugată 20
II.1.3. Clasificarea icterelor după vîrstă 21
II.2. Colesterolul seric 25
II.3. Amoniemia 26
II.4. Tulburările de coagulare 27
II.5. Fosfataza alcalină 28
II.6. Proteinele serice 28
II.7. Eliminarea BSP 29
II.8. Transaminazele 30

Cap. III. MARILE SINDROAME ALE PATOLOGIEI HEPATICE 32
III.1. Colestaza 32
III.2. Insuficiența hepatocelulară 36
III.3. Hipertensiunea portală (HP) 41
III.4. Ascita 42

Cap. IV. ERORI ÎNNĂSCUTE DE METABOLISM MANIFESTATE PRIN DISFUNCȚIE HEPATO-BILIARĂ SAU HEPATOMEGALIE . . . 44

Cap. V. SPLENOMEGALIILE SUGARULUI ȘI COPILULUI 50

Cap. VI. PRECIZĂRI ÎN PATOLOGIA BILIARĂ A COPILULUI 60

Cap. VII. AFECȚIUNI HEPATICE ACUTE ȘI CRONICE LA COPIL . . . 66
VII.1. Hepatitele copilului 66
VII.2. Infecția cu virus hepatitic A 75
VII.3. Infecția cu virus hepatitic B 76
VII.4. Infecția cu virus hepatic non-A, non-B 93
VII.5. Infecția cu virus D 100

Scanned with OKEN Scanner

VII.6. Suferința hepatică în cursul infecției cu HIV 108
VII.7. Sindromul Reye 109
Cap. VIII. ROLUL MECANISMELOR IMUNE ÎN HEPATITELE COPILULUI 113
VIII.1. Factori imuni umorali 117
VIII.2. Factori imuni celulari 122
VIII.3. Factori imuni asociați 128
VIII.4. Modularea factorilor imuni în patogeneza hepatitei cronice B 129
VIII.5. Hepatita cronică autoimună 130
VIII.5.1. Factori imuni umorali 131
VIII.5.2. Alți autoanticorpi 136
VIII.5.3. Factori imuni celulari 140
VIII.5.4. Factori imunogenetici în hepatita cronică activă autoimună 144
Cap. XI. TRATAMENTUL HEPATITELOR CRONICE LA COPIL 146
IX.1. Măsuri cu caracter general 146
IX.2. Tratamentul etiopatogenetic 148
IX.2.1. Tratamentul antiinflamator-imunodepresiv 148
IX.2.2. Tratamentul antiviral 154
IX.2.3. Tratamentul imunostimulant 157
IX.2.4. Alte măsuri terapeutice 159
BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ 163

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL I

HEPATOMEGALIA LA COPIL

I.1. *DATE DE SEMIOLOGIE CLINICĂ*

Diagnosticul clinic pozitiv de hepatomegalie este în general ușor de afirmat, bazîndu-se pe percuție și palpație.

Percuția permite localizarea destul de precisă a limitei superioare a ficatului, aceasta efectuîndu-se de sus în jos, ficatul „percepîndu-se" ca o submatitate care urmează sonorității pulmonare. Existența unei colecții pleurale, chiar discretă, poate să împiedice localizarea „marginii" superioare. La copilul care șade se poate efectua următoarea examinare: schimbarea poziției din culcat în poziție șezîndă determină o creștere a limitei superioare a matității dacă există o colecție pleurală; dimpotrivă, diminuarea ușoară a submatității susține „proiecția" hepatică.

Percuția permite, de asemenea, dar cu mai mică precizie, reperarea marginii inferioare a ficatului.

Percuția abdomenului trebuie să se facă cît mai ușor, de jos în sus.

Palpația se face în poziție întins pe spate, peretele abdominal cît mai relaxat, membrele inferioare în ușoară flexie. Dacă vîrsta permite colaborarea, bolnavul trebuie să respire calm, dar profund, pe gură. La sugar, palpația se face întotdeauna cu multă finețe și răbdare, în momentele de liniște ale acestuia, examinatorul distrăgîndu-i atenția, și deci apelînd la un procedeu „examinare-joacă".

La început, se caută în hipocondrul drept și în epigastru marginea inferioară a ficatului, apreciindu-se localizarea acesteia, consistența și morfologia. Ulterior, se precizează consistența și morfologia fetei anterioare a organului. În sfîrșit, se caută semnele vasculare, ce traduc hepatomegalia congestivă secundară unei cardiopatii, ceea ce constituie o importantă urgență:

— Refluxul hepatojugular și turgescența jugularelor, ceea ce se obține prin compresia ficatului bolnavilor, metoda fiind verificată și prin măsurarea presiunii venoase centrale;

— Expansiunea sistolică se efectuează mai rar, necesitînd palpație bimanuală, o mînă palpînd hipocondrul drept, cealaltă fosa lombară dreaptă. Expansiunea sistolică antrenează o ușoară îndepărtare a celor

două mîini. Aceasta traduce un reflux de sînge spre vena cavă inferioară și venele suprahepatice în timpul sistolei ventriculare, datorate, de exemplu, unei insuficiențe tricuspidiene.

Auscultația ficatului prezintă un interes limitat. Astfel, se pot percepe frecături peritoneale, sincrone cu respirația, la unii bolnavi cu ciroză hepatică și mai ales neoplasm hepatic, eventualitate mai rară în pediatrie. Se mai poate constata un suflu sistolic sau un suflu continuu cu accentuare sistolică în special în cancere (cu deosebire în hepatom), mai rar în caz de angiom, ciroză sau fistulă arterio-venoasă intrahepatică.

În concluzie, limita superioară a organului se reperă și la copil prin percuție, marginea inferioară prin palparea bolnavului în decubit dorsal, stabilindu-se raportul cu rebordul costal.

Pentru aprecierea gradului hepatomegaliei se iau în discuție și alte repere: apendicele xifoid, ombilicul, crestele iliace antero-superioare.

Dimensiunile ficatului cresc proporțional cu greutatea și vîrsta la ambele sexe. Dacă se folosește percuția pentru a aprecia și marginea superioară și cea inferioară, dimensiunea mijlocie sau medie este curbiliniu dependentă de vîrstă. Aceasta crește de la aproximativ 4,5—5 cm la o săptămînă, la 7—8 cm la băieți și 6,0—6,5 cm la fete, pînă la 12 ani. După vîrsta de 12 ani, la ambele sexe, lățimea matității hepatice pe linia medio-claviculară poate fi calculată după cum urmează:

— La băieți: Lățimea (cm)=[0,032×Greutatea (în „pounds“)]*+[0,18×Înălțimea (în „inches“)]**—7,86.

— La fetițe: Lățimea (cm)=[0,027×Greutatea (în „pounds“)]+[0,22×Înălțimea (în „inches“)]—10,75.

Aceste formule nu se aplică corect la nou-născuți sau la copiii sub 12 ani.

La unele persoane, „colțul“ inferior al lobului hepatic drept (lobul Riedel) se întinde în jos și poate fi palpat ca o „masă tumorală“.

În mod fiziologic, ficatul poate depăși rebordul costal cu aproximativ 2 cm, pînă la vîrsta de 2—3 ani.

Pe lîngă stabilirea diagnosticului de hepatomegalie (sindrom hepatomegalic), trebuie să se răspundă și la următoarele:

— care este starea marginii inferioare?

- Regulată sau neregulată;
- Ușor rotunjită sau ascuțită;

La un copil sănătos, cînd este palpabilă, marginea inferioară este regulată și neascuțită, chiar ușor rotunjită.

— Care este starea feței anterioare?

- Regulată sau neregulată;
- De consistență fermă, chiar dură, sau elastică (de organ).

La un copil normal, cînd ficatul este palpabil, fața anterioară este regulată și elastică.

— Există durere provocabilă prin percuție sau palpație?

În mod normal, marginea inferioară a ficatului este nedureroasă. Trebuie cunoscut faptul, înainte de a se interpreta ca patologic, că la unii copii sănătoși această margine poate fi ușor sensibilă la palpare.

---

* pounds=453,592 g;
** inches=2,54 cm.

Scanned with OKEN Scanner

— Există sau nu semne vasculare?
Se caută refluxul hepatojugular sau o expansiune sistolică.
— Se percepe sau nu, un suflu?

Examenul clinic, deși este baza raționamentului clinic, are anumite limite. Astfel, examenul clinic al ficatului, poate fi efectuat cu dificultate sau să fie practic imposibil din cauza grosimii peretelui abdominal la copiii obezi sau supraponderali, din cauza tonicității crescute a peretelui la copiii care practică sport sau din cauza unei ascite.

Constituția sau tipul morfologic pot imprima unele modificări ale formei organului:

- La hiperstenici, ficatul se „întinde" transversal;
- La hipostenici, organul se „întinde" vertical și marginea inferioară poate depăși cu mai mulți centimetri rebordul costal.

La examenul obiectiv se diferențiază o hepatomegalie adevărată de o ptoză a organului, basculă sau „împingere", așa cum se poate întîmpla în marile colecții pleurale drepte.

Se încearcă eliminarea, înainte de a eticheta o hepatomegalie ca fiind reală, a tumorilor extrahepatice: renale (contact lombar), veziculare, colice, pancreatice.

Pentru susținerea diagnosticului clinic de boală este necesar un examen clinic complet, deci interpretarea hepatomegaliei se face într-un anumit context clinic, o importanță aparte avînd asocierea sau nu a splenomegaliei.

Pentru încadrarea unei hepatomegalii, pentru diagnosticul pozitiv de boală, este necesară cunoașterea unor clasificări — ghid ale hepatomegaliilor la copil.

I.2. *CLASIFICAREA HEPATOMEGALIILOR LA COPIL*

Clasificarea hepatomegaliilor la copil după C. Polonovski (1986):

— *Colestatice* (icterigene sau nu):

- Atrezie de căi biliare extra și intrahepatice sau intrahepatice izolate;
- Hepatite infecțioase;
- Hepatite metabolice (de exemplu, galactozemia congenitală);
- Deficitul în alfa-l-antitripsină.

— *Infecțioase și parazitare:*

- Hepatite virale de toate etiologiile inclusiv sindromul Reye și hepatite cronice active postvirale;
- Septicemii cu debut *antinatal* (sifilis sau toxoplasmoza congenitală) sau *postnatal* (enterobacterii++, stafilococ patogen), angiocolite;
- Chistul hidatic, distomatoza, Kala-azar, amoebiaza, paludismul.

— *Metabolice și nutriționale:*

- Boli de tezaurizare (glicogenoze, sfingolipidoze de tip Niemann-Pick, Landing, Gaucher, mucopolizaharidoze tip Hurler, Hunter; boala Wilson).
- Fructozemia congenitală;
- Hiperamoniemia congenitală;
- Tirozinoza, cistinoza;
- Steatoza hepatică (malnutriție, intoxicație . . .)

Scanned with OKEN Scanner

— *Hematologice și imunologice:*
- Sindroame hemolitice acute și cronice;
- Talasemiile;
- Osteopetroza majoră;
- Reticuloze maligne și leucoze;
- Granulomatoza septică difuză;
- Hepatite cronice active autoimune.

— *Vasculare:*
- Ficatul „cardiac" (întoarcere venoasă anormală, pericardite constrictive cu sindrom Pick);
- Sindromul Budd-Chiari (tromboza venelor suprahepatice);
- Încărcare circulatorie acută (postperfuzie endovenoasă);
- Simpatoblastomul (sindromul Pepper);
- Hepatoame, hepatoblastoame;
- Hemangioame.

— *Cirotice:*
- Biliare (atrezie sau hipoplazie de căi biliare, deficit în alfa-l-antitripsină, fibroza chistică de pancreas);
- Posthepatitice (după hepatite cronice active de toate tipurile), postmalnutriție.
- După boli metabolice (galactozemie, boala Wilson ...)

— *Tumori și malformații:*
- Fibroadenomatoza căilor biliare și polichistoza hepato-renală;
- Tumori benigne (disembrioame) și maligne (hepatoame, hemangioblastoame);
- Metastaze hepatice: cu deosebire simpatoblastoame sindrom Pepper).

Behrman și Vaughan (1980) clasifică hepatomegaliile după mecanismele inductoare astfel:

1. Creșterea în număr sau dimensiuni a celulelor hepatice:

a) *Stocaj*

1. Grăsimi în: sindromul Reye, malnutriție, obezitate, boli metabolice hepatice, perfuzie cu lipide (nutriție parenterală totală), fibroză chistică de pancreas, diabet zaharat.
2. Boli specifice de stocaj lipidic: Gaucher, Niemann-Pick, sindromul Wolman.
3. Glicogen: bolile de stocaj ale glicogenului, nutriție parenterală totală;
4. Alte situații: deficitul în alfa-l-antitripsină, boala Wilson, hipervitaminoza A, stocarea de fier, forma neonatală.

b) *Inflamație*

1. Mărirea hepatocitului (hepatite):
- virale — acute și cronice;
- bacteriene (septicemii, abcese, colangite);
- toxice

2. Mărirea celulelor Kupffer.
3. Celule inflamatorii.

c) *Infiltrație*

1. Tumori primare:
- hepatoblastom;

Scanned with OKEN Scanner

- carcinom hepato-celular;
- hemangiom,
- hiperplazia focală nodulară.

2. Tumori secundare sau metastatice:
- limfom;
- leucemii;
- histocitoza;
- neuroblastom;
- tumoare Wilms.

II. Creşterea dimensiunii spaţiului vascular:
a) Obstrucţie intrahepatică a venei hepatice:
1. Boala venoocluzivă;
2. Tromboza venei hepatice (sindromul Budd-Chiari)
b) Suprahepatic;
1. Insuficienţa cardiacă congestivă
2. Boală pericardică:
- Tamponadă;
- Pericardita constrictivă.

III. Creşterea dimensiunii spaţiului biliar:
- Fibroza hepatică congenitală;
- Boala Caroli;
- Obstrucţia extrahepatică.

IV. Idiopatică (?„benignă").

I.3. *EXAMINĂRILE PARACLINICE ÎN HEPATOMEGALII*

I.3.1. EXAMINĂRI RADIOLOGICE

a) *Radiografia simplă.* Aceasta permite să se studieze hemicupola diafragmatică dreaptă care „acoperă" faţa superioară a ficatului.

Orice hepatomegalie importantă determină o ridicare globală a hemidiafragmului drept. Pe de altă parte, abcesele, chistele şi tumorile feţei superioare a ficatului pot duce la deformaţii localizate ale hemicupolei diafragmatice drepte, cel mai frecvent imagine în brioşă. Acest aspect radiologic trebuie diferenţiat de o anomalie congenitală a diafragmului. Modificări radiologice ale hemidiafragmului drept pot fi date şi de leziuni supradiafragmatice: pleurezie masivă, atelectazie, tumori, abcese mari pulmonare.

În interiorul opacităţii hepatice se pot observa calcificări, în special în: chistul hidatic, rara litiază intrahepatică şi foarte rara tuberculoză hepatică.

b) *Radiografia după retropneumoperitoneu* este evitată în pediatrie, din cauza invazivităţii şi a obţinerii unor date nesatisfăcătoare comparativ cu unele posibile accidente.

c) *Tomografia cu calculator* sau *scanner* este o metodă deosebit de valoroasă, intepretarea tomografiei fiind mai uşor de făcut, faţă de ecotomografie, iar rezultatele comparabile.

Imaginea hepatică normală este omogenă.

Scanned with OKEN Scanner

În cazul dilatării căilor biliare intrahepatice dată de un obstacol pe calea biliară principală, imaginea hepatică este „parcursă" de o rețea care corespunde căilor biliare dilatate, această rețea fiind mai puțin densă decît parenchimul hepatic. În caz de abces, chist sau tumoare, leziunea se traduce printr-o zonă, în general, mai puțin densă decît parenchimul hepatic normal.

d) *Angiografia.* Arteriografia și venografia portală sînt mai mult utilizate în medicina adultului, la copil experiența fiind mai mică. Atunci cînd acestea se pot efectua, interpretările nu diferă de cele de la adult.

I.3.2. SCINTIGRAFIA, ECOTOMOGRAFIA, LAPAROSCOPIA

— **Scintigrafia** (gammagrafia)

La copil (preșcolar și școlar) se utilizează sulfură de technetium radioactiv (99 Tc), a cărei perioadă de înjumătățire este de 6 ore și nu aur coloidal radioactiv (198 Au) a cărui perioadă de înjumătățire este de 2,7 zile (!).

Anomaliile scintigrafice pot să se refere la mărimea ficatului, la distribuția radioactivității în ficat și la captarea extrahepatică a radiotrasorului. În caz de chist hidatic, abces, tumoare malignă sau hematom, talia ficatului este crescută, iar leziunea se caracterizează printr-o zonă cu „activitate" mai mică, hipocaptantă, chiar lacunară. Se obțin imagini patologice doar la leziunile superioare la 3 cm. În caz de ciroză, mărimea ficatului este normală, diminuată sau crescută, iar distribuția radioactivității hepatice este heterogenă, uneori chiar cu veritabile mici lacune. De asemenea, captarea splenică și scheletică a trasorului este crescută. În colestaza extrahepatică, din cauza dilatării căilor biliare intrahepatice, distribuția izotopului poate fi heterogenă, uneori chiar lacunară. Tumorile din vecinătate, cu deosebire cele renale sau suprarenale drepte, pot induce și la copil „crestături" pe imaginea scintigrafică a ficatului, deseori greu de diferențiat de unele leziuni intrahepatice.

— **Ecotomografia** (Ultrasonografie)

Această metodă permite aprecierea corectă a limitelor organului și a volumului său, permițînd și decelarea unor dilatații ale căilor biliare intrahepatice, a tumorilor, mai ales a celor lichidiene.

— **Laparoscopia**

Ori de cîte ori diagnosticul este incert și există acceptiunea părinților, această metodă se va aplica și la vîrsta de copil, permițînd descrierea macroscopică a ficatului și leziunile evidente, precum și efectuarea biopsiei hepatice, net superioară ca informație unei puncții-biopsie a ficatului.

Principalele modificări laparoscopice ale ficatului sînt:

— În cazul colestazei extrahepatice, ficatul este mărit de volum, suprafața este netedă și coloratia verde-închis.

Scanned with OKEN Scanner

— În hepatite, ficatul are, în general, volum normal, suprafața netedă și coloraţia clară, cea obișnuită, cu excepţia formelor colestatice, în care coloraţia este verde-închis.

— În ciroze, ficatul poate avea volum normal, diminuat sau crescut, suprafața este neregulată, din cauza nodurilor de regenerare, iar coloraţia este cea obișnuită, de organ.

— În cancerele metastatice, suprafața ficatului este locul unei tumefacţii mai mult sau mai puţin voluminoase, a cărei coloraţie galbenă (gălbuie) este izbitor discordantă cu a restului ficatului.

— În steatoze, ficatul este mărit de volum, suprafața este netedă și coloraţia gălbuie uniformă.

Scanned with OKEN Scanner

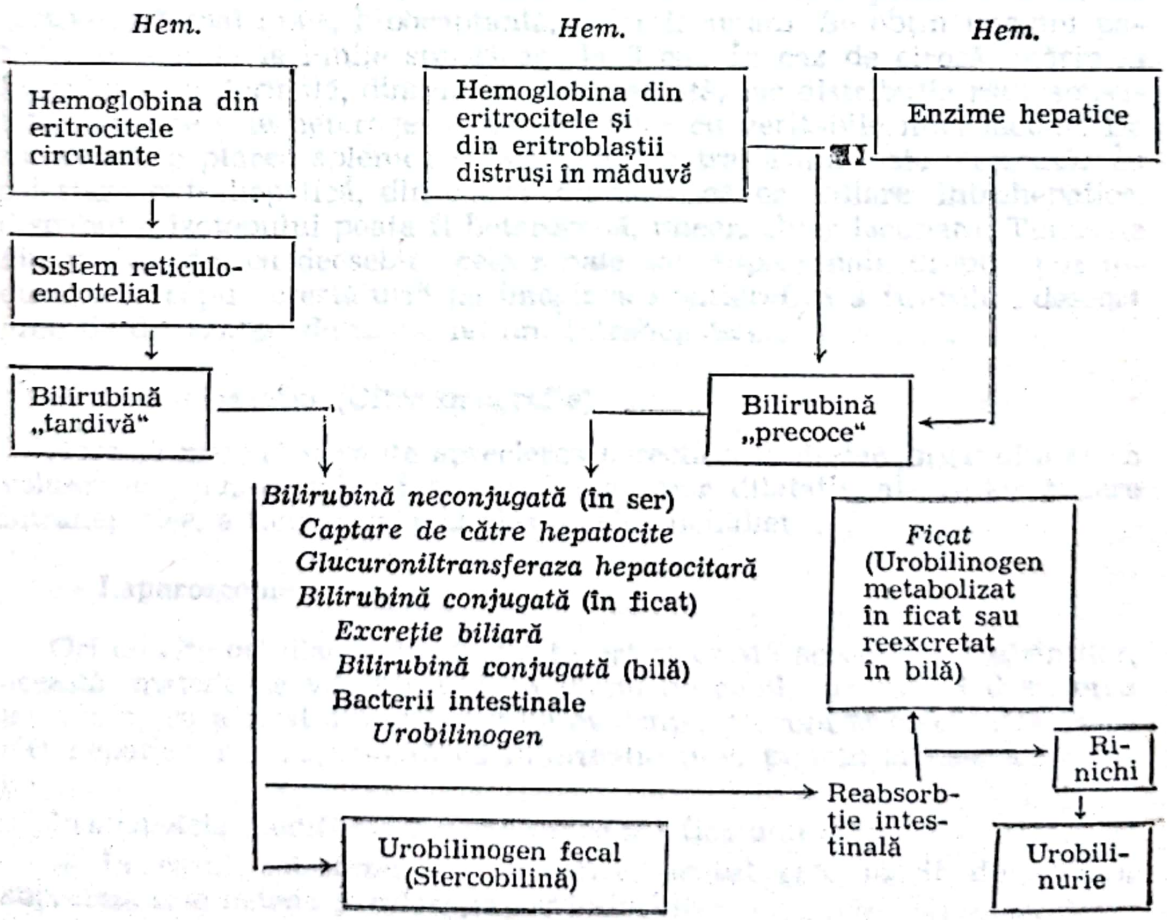
CAPITOLUL II

EXPLORAREA FUNCȚIONALĂ A FICATULUI

II.1. *BILIRUBINEMIA, BILIRUBINURIA, UROBILINURIA*

Redăm prin următoarele scheme metabolismul bilirubinei:

SCHEMA 1



Scanned with OKEN Scanner

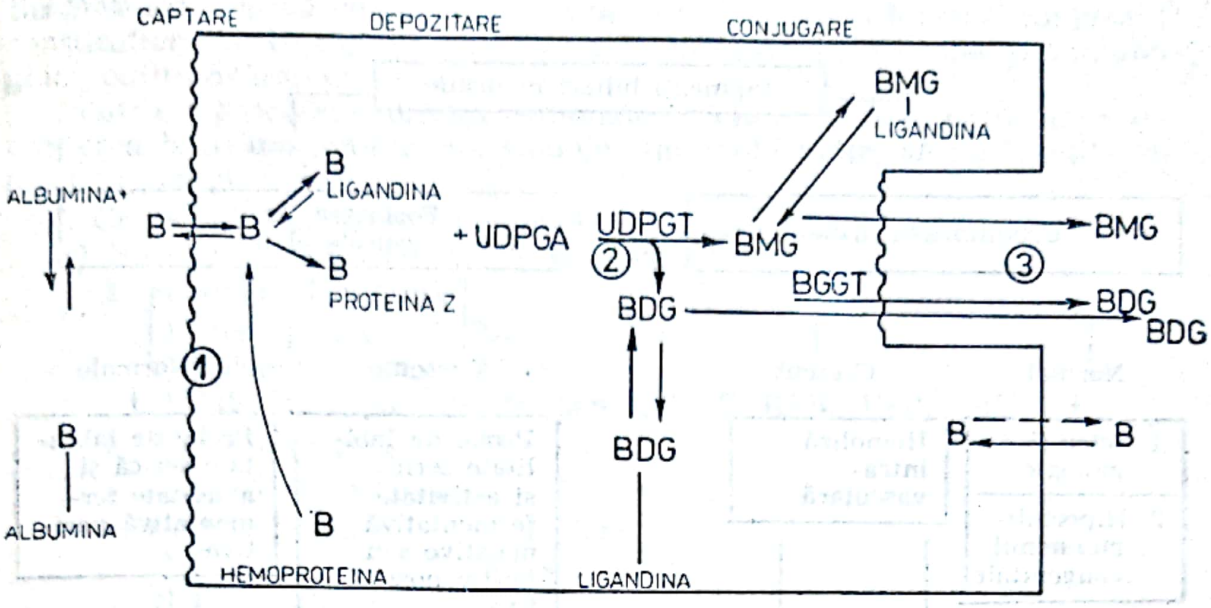


Fig. 1. Schema transportului hepatic și metabolismului bilirubinei.

Figura 1 explică transportul hepatic și metabolismul bilirubinei: în circulație, bilirubina este legată strîns de albumină. Acest complex disociază și bilirubina liberă intră singură în hepatocit printr-un proces de difuzare facilitată (1). O fracțiune a bilirubinei din hepatocit provine din hemoproteinele hepatice. În interiorul hepatocitului, bilirubina se cuplează cu proteinele din citosol (ligandina, proteina Z) care previn ieșirea din celulă. Bilirubina se combină cu acidul glicuronic (2) (UDP-glicuronic acid=UDPGA) în prezența UDP — glicuroniltransferazei (UDPGT) pentru a forma bilirubin-monoglucuronidul (BMG) și bilirubindiglucuronidul (BDG), ambele putîndu-se lega de ligandinele din citozol. În mod normal, conjugarea este virtual obligatorie pentru excreția biliară a bilirubinei (3), deși cantități mici de bilirubină neconjugată se găsesc în bilă. În unele circumstanțe membrana plasmatică hepatocitară mai bogată într-o enzimă — bilirubin — glucurunosid-glucurunosil-transferaza (BGGT), care excretă BMG și BDG precum și bilirubina neconjugată. Relația dintre BGGT și excreția biliară nu este cunoscută. Excreția canaliculară este cunoscută ca un proces activ, consumator de energie.

Bilirubinemia normală este de 3—6 mg/l, aproape exclusiv sub formă de bilirubină neconjugată.

Subicterul apare în cazul unei bilirubinemii ce depășește, 15 mg/l (1,5 mg%).

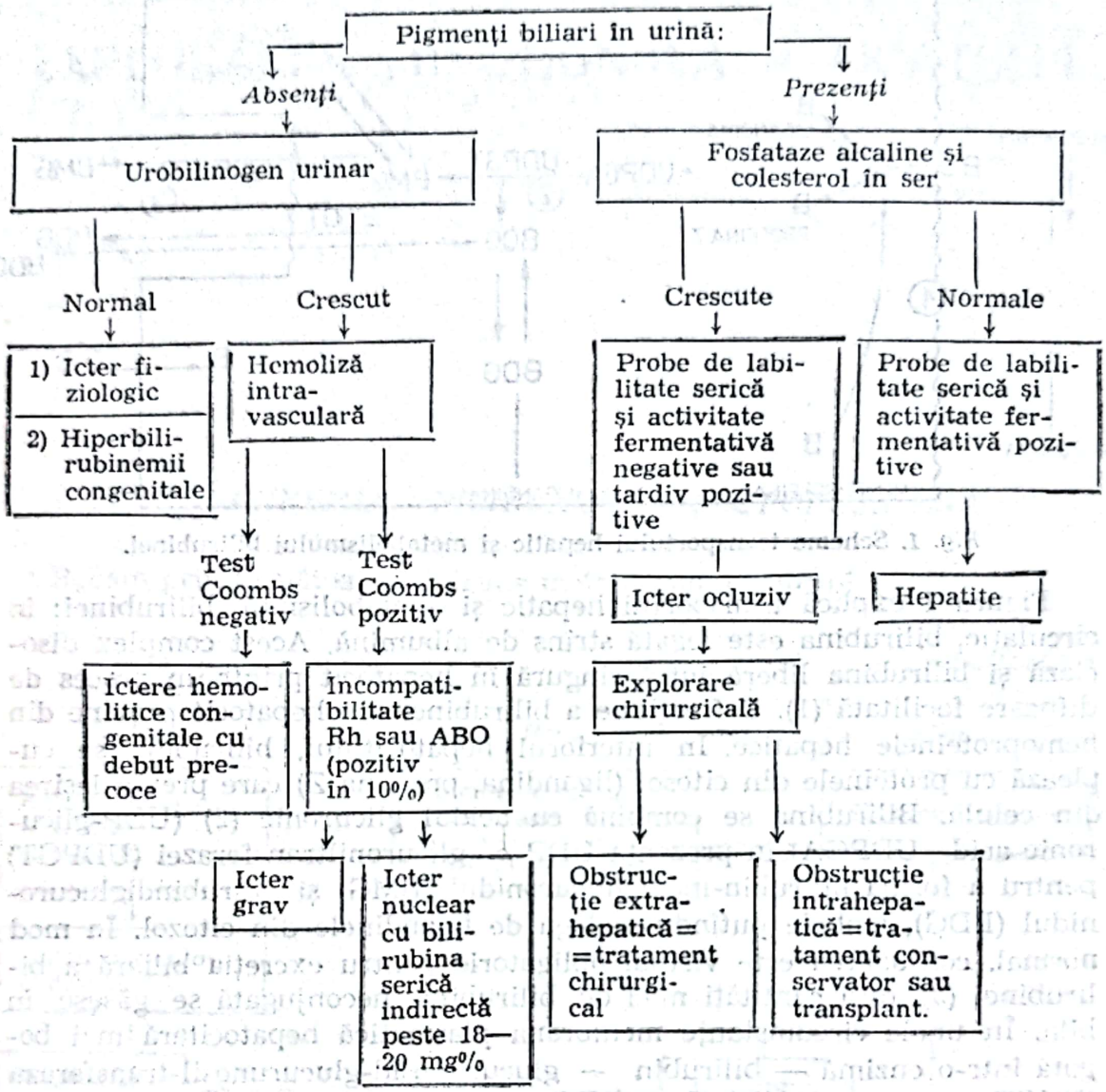
Icterul net vizibil se constată de la o bilirubinemie ce depășește 30 mg/l (3 mg%).

Icterele sînt determinate fie de o creștere a bilirubinei neconjugate, fie de acumularea bilirubinei conjugate, rareori bilirubinemia fiind mixtă.

M. Geormăneanu în *Pediatria de urgență* (1969) precizează raționamentul unui icter „pornind de la cel mai simplu examen", cel al urinii:

Scanned with OKEN Scanner

SCHEMA 2



II.1.1. ICTERELE CU BILIRUBINĂ NECONJUGATĂ

Aceste ictere nu se însoțesc niciodată de bilirubinurie. Ele se datorează unuia din următoarele două mecanisme:

1. Producția unei cantități excesive de bilirubină.

În acest caz, urobilinogenul fecal este crescut, la fel ca și urobilinuria. Icterul este acompaniat de anemie (icter-anemie), frecvent cu splenomegalie — hepatomegalie.

2. Deficit de conjugare hepatică.

În această situație urobilinogenul fecal este normal sau diminuat, iar urobilinuria rămîne normală. Este vorba fie de o absență a glucuroniltransferazei, în mod tranzitoriu (exemplu icterul fiziologic al nou-născu-

Scanned with OKEN Scanner

tului) sau definitivă (anomalie genetică în așa-numitele hiperbilirubinemii constituționale). Unele medicamente, așa cum este novobiocina, pot inhiba glucuroniltransferaza.

Pentru a putea efectua un raționament clinic în fața unui icter cu creșterea bilirubinei indirecte, trebuie cunoscute toate stările însoțite de acest tip de icter:

I. Creșterea producției bilirubinei neconjugate din hem:
A) Boală hemolitică (ereditară sau dobîndită):
1. Hemoliză izoimună:
a) Incompatibilitate Rh
b) Incompatibilitate ABO.
c) Alte incompatibilități (Lewis, M. S. Kidd, Kell, Duffy).
2. Sferocitoza congenitală
3. Eliptocitoza ereditară
4. Deficitul enzimatic eritrocitar:
a) Glucozo-6-fosfatdehidrogeneza;
b) Piruvatkinaza
B) Eritropoeză ineficace.
C) Medicamente:
1) Vitamina K;
2) Oxitocina;
3) Dezinfectante: fenol.
D) Infecții.
E) Hematom (hiperbilirubinemii prin „resorbție").
F) Policitemia:
1) Mamă diabetică;
2) Transfuzie fetală.

II. Scăderea „livrării" bilirubinei neconjugate hepatocitului:
1. Insuficiența cardiacă congestivă dreaptă.
2. Shunt porto-cav.

III. Scăderea „captării" bilirubinei neconjugate de către membrana hepatocitară.
A) Deficit enzimatic (presupus în icterul tip Gilbert);
B) Inhibiție competitivă:
1) Icterul copilului alimentat la sîn;
2) Sindromul Lucey-Driscoll;
3) Inhibiție medicamentoasă.
C) Diverse:
1) Hipotiroidism;
2) Hipoxia;
3) Acidoza.

IV. Scăderea „stocării" bilirubinei neconjugate în citosoli (scăderea proteinelor Y și Z):
1. Inhibiție competitivă;
2. Febră.

V. Scăderea „biotransformării" (conjugării):
1. Icterul fiziologic neonatal;
2. Inhibiție medicamentoasă;

Scanned with OKEN Scanner

3. Ereditară (Crigler-Najjar):
   a) Tip I (deficit complet enzimatic);
   b) Tip II (deficit parţial);
4. Disfuncţii hepatocelulare.

VI Recirculaţie enterohepatică:
   A) Obstrucţie intestinală:
      1) Atrezie ileală;
      2) Boala Hirschsprung;
      3) Fibroza chistică de pancreas.
   B) Administrare de antibiotice.
   C) Icterul copilului alimentat la sîn.

II.1.2. ICTERELE CU BILIRUBINĂ CONJUGATĂ

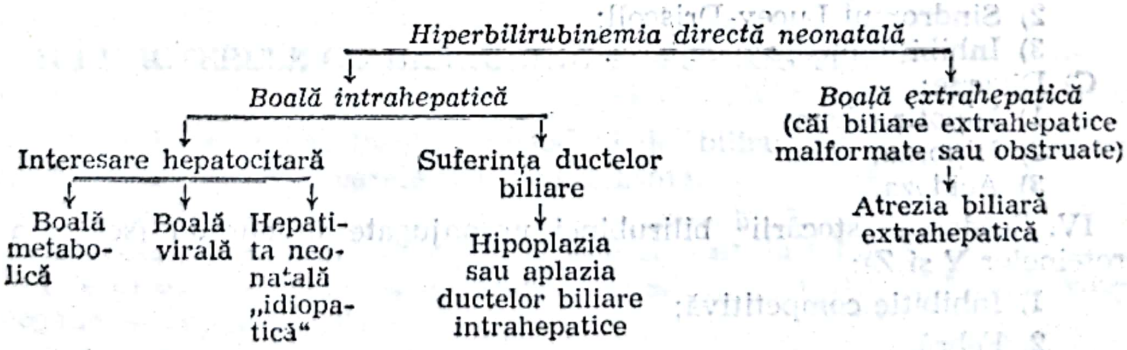
Nuanţa icterului este rubinică, iar în evoluţie posibil verdinică.

Aceste ictere se însoţesc totdeauna de bilirubinurie şi sînt determinate de un reflux în mediul interior a bilirubinei conjugate. Acest reflux poate fi datorat unei obstrucţii a căilor biliare. Cînd această obstrucţie a căilor biliare este completă, urobilinogenul fecal dispare şi scaunele sînt complet decolorate. Urobilinuria devine nulă. Refluxul se poate datora unor leziuni hepatocitare, hepatite sau ciroze; hepatocitele continuă să conjuge bilirubina, dar funcţia excretorie este alterată sau, mai rar, abolită.

Pe de altă parte, în cursul unei hepatite, secreţia biliară nu este complet suprimată (această eventualitate este cea mai obişnuită), urobilinogenul reabsorbit de intestin nu este preluat de către ficat, din cauza insuficienţei hepatocelulare. El este eliminat masiv în urină, ceea ce explică frecvenţa urobilinuriei observate în cazul insuficienţei hepatocelulare.

Subliniem importanţa cunoaşterii mecanismelor hiperbilirubinemiei directe (conjugate), în special la nou-născut, problema fiind reluată la subcapitolul „colestaza".

SCHEMA 3



Din punct de vedere clinic principalele ictere cu creşterea bilirubinei directe (sau mixte) se caracterizează prin următoarele:

1) Ictere hepatocelulare: tip hepatită epidemică.

Scanned with OKEN Scanner

În favoarea sa pledează:

- Clinic

— asocierea sindromului infecțios, a sindromului dispeptic și faza prodromică, nuanța icterului: rubinică;

- Biologic

— bilirubina directă (uneori mixtă) ridicată;

— teste hepatice (pe sindroame) perturbate, în special transaminazele crescute;

— colesterol scăzut;

— fosfataza alcalină normală sau tardiv crescută.

2) Ictere prin retenție intrahepatică: tip ciroză biliară:

- Clinic

— culoare verzuie, scaune decolorate;

- Biologic

— creșterea bilirubinei directe;

— teste hepatice puțin alterate inițial;

— colesterol crescut;

— fosfataza alcalină crescută.

3) Ictere retenționale: tip obstrucție biliară.

- Clinic

— intensitate a icterului din ce în ce mai crescută;

— prurit și bradicardie;

— hepatomegalie progresivă.

- Biologic:

— transaminaze și probleme funcționale hepatice normale la „debut";

— colesterol și fosfataza alcalină crescute;

— absența bilei la tubajul „duodenal".

Atenție, la toate acestea se asociază simptomele proprii bolii, răspunzătoare de creșterea bilirubinei conjugate.

La nou-născut, hepatita neonatală poate evolua sub forma sindromului de bilă groasă, de obicei cu hiperbilirubinemie mixtă, cu caracter ondulant, a doua cauză importantă a acestui tip de icter fiind boala hemolitică neonatală (prin incompatibilitate Rh sau ABO). În schema 3, este redat diagnosticul diferențial al icterului la copil.

II.1.3. CLASIFICAREA ICTERELOR DUPĂ VÎRSTĂ

O valoare deosebită în cunoașterea celor două tipuri de ictere: 1) cu creșterea bilirubinei indirecte și 2) cu creșterea bilirubinei directe (sau mixte), o are clasificarea, după vîrstă, a cauzelor acestor ictere (după C. Polonovski):

Ictere cu creșterea bilirubinei libere (indirecte):

— Prima săptămînă de viață:

1) Tulburare (deficit) a glicuronoconjugării + hemoliză fiziologică (durata de viață a hematiilor mai mică de 120 zile la această vîrstă), fără semne de boală, icter de intensitate cel mult medie — icterul fiziologic al nou-născutului.

Scanned with OKEN Scanner

2) Hemoliză patologică (+ tulburare a glicuronoconjugării), cu anemie hepatosplenomegalie, reticulocitoză, frecvent eritroblastoză), în incompatibilitatea RH, ABO, supradozajul vitaminei K, tară globulară congenitală cu manifestare *precoce* (microsferocitoză, deficitul în glucozo-6-fosfat-dehidrogenază, deficitul în piruvatkinază, Hemoglobinopatiile).

— Icter pînă la 4 săptămîni de viață:

1) Icter „fiziologic" prelungit, de exemplu în alimentația cu lapte de mamă, rar, din cauza unui exces de steroid, 3 alfa-20 beta-diol în laptele unor mame, cu inhibarea glicuronoconjugării, fără semnificație patologică;

2) Icterul din hipotiroidismul congenital, cu scăderea captării bilirubinei neconjugate și/sau inerția glicuronoconjugării, fenomen corectat de tratament substitutiv cu tiroidă. La tabloul clinic se adaugă semnele hipotiroidismului (mixedemului) congenital.

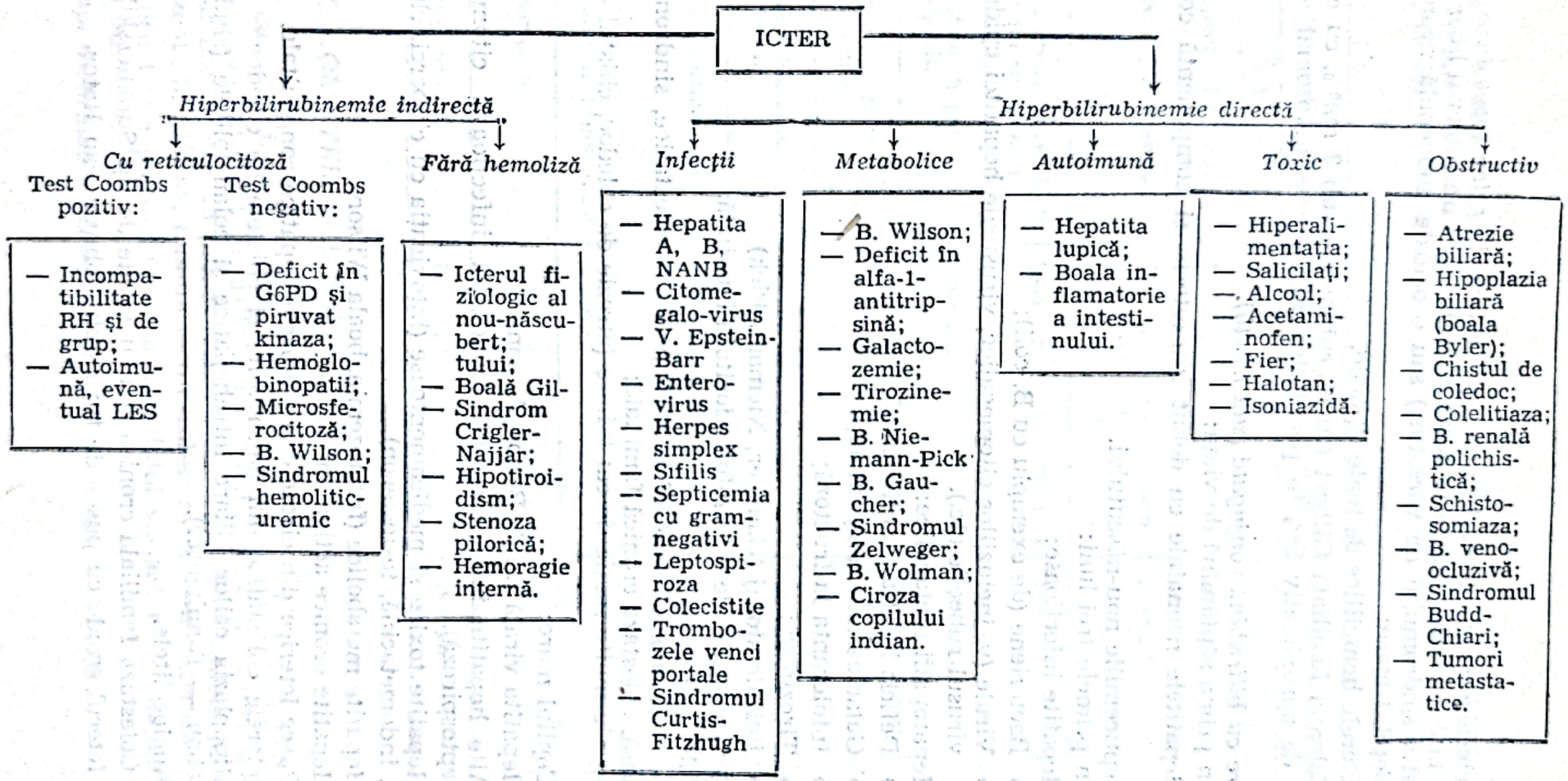
3) Ictere prin deficit total sau parțial în glucuroniltransferază: sindromul Crigler-Najjar tip I și tip II:

Tabelul 1

Elemente studiate	Sindrom Crigler-Najjar tip I	Sindrom Crigler-Najjar tip II
— Histologia ficatului	Normală	Normală
— Concentrația bilirubinei indirecte	20—50 mg%	Mai mică de 20 mg%
— Teste funcționale hepatice uzuale	Normale	Normale
— Țesutul BSP la 45 minute	Normal	Normal
— Bila	Pală; conține urme de bilirubină neconjugată și monoconjugată	Creșterea proporției de bilirubină monoglucuronidată.
— Activitatea UDP-glucuroniltransferazei	Absentă	Redusă
— Efectul fenobarbitalului asupra concentrației bilirubinei în ser	Nul	Reducere
— Mod de transmitere	Autosomal recesiv	Autosomal recesiv?
— Frecvența	Rară	Necunoscută
— Prognostic	Icter nuclear	De obicei, benign

Scanned with OKEN Scanner

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL ICTERULUI LA COPIL
(după R. E. Behrman și R. Kliegman, 1990)



Scanned with OKEN Scanner

4) Ictere care însoțesc stenoza hipertrofică de pilor (aceasta se conturează la 2—3 săptămîni de la naștere, deci există un interval liber, pînă la apariția sindromului de vărsături) sau o ocluzie duodenală neonatală.

— Copilul mare:

1) Icterele hemolitice de toate tipurile.

2) Colemia familială Gilbert (cu bilirubinemie sub 3 mg%, cu o prevalență de aproximativ 5% în populație, transmitere autosomal dominantă).

Ictere cu bilirubină conjugată (sau mixtă).

— În prima săptămînă de viață:

1) Hepatitele neonatale cu debut intrauterin și componentă colestatică;

2) Septicemiile nou-născutului.

— În primele trei luni:

1) Hepatite infecțioase:

- Bacteriene (de exemplu cu B. coli);
- Virale (v. incluziilor citomegalice, virusurile hepatitei epidemice, virusul rubeolic etc.).

2) Hepatopatii metabolice:

- Deficit în alfa-1-antitripsină;
- Galactozemia congenitală;
- Intoleranța la fructoză;
- Tirozinoză;
- Boli de stocaj (Gaucher, Niemann-Pick)

3) Reticulopatie, de tip limfohistiocitoză familială.

4) Colestaze pure:

— Fără anomalie de căi biliare: hepatite colestatice, sindromul de bilă groasă, colestaza cronică familială;

— Cu malformație de căi biliare (atrezie de coledoc, chistul de coledoc).

— Copilul mare:

1) Hepatita virală tip A, B, non-A, non-B;

2) Alte hepatite infecțioase (mononucleoză infecțioasă, citomegalovirus, leptospiroză).

3) Hepatite toxice și medicamentoase (intoxicația cu ciuperci, clorpromazină, indometacină, testosteron).

4) Hepatite metabolice (fructozemia, boala Wilson).

5) Hepatite cronice active autoimune.

6) Pusee icterice din cirozele și fibrozele hepatice congenitale.

7) Icterele colestatice din pancreatite și chistele de coledoc.

8) Hipoplazia căilor biliare intrahepatice și colangiolitele (sindromul Mac Mahon — Tannhauser).

9) Angiocolitele.

10) Colestaza familială cronică sau cu resute de tip Summerskill.

11) Icterul cronic cu pusee de tip Dubin-Johnson sau Rotor.

Scanned with OKEN Scanner

Avînd în vedere că aceste ultime tipuri de ictere sînt mai puțin cunoscute, insistăm asupra caracteristicilor lor (după John B. Stambury și colab., 1983):

Tabelul 2

Elementele studiate	Sindromul Dubin-Johnson	Sindromul Rotor
1	2	3
— Aspectul ficatului	Negru	Normal
— Histologia ficatului	Pigment închis predominant în zonele centrolobulare; în rest normal!	Normal
— Bilirubina directă în ser (predominant)	2—5 mg%, uneori 20 mg%	Idem
— Testele hepatice obișnuite	Normale	Normale
— Retenția BSP la 45 minute	Normală sau crescută	Crescută
— Colecistograma per oral	În mod obișnuit negativă	În mod obișnuit, „vizibilă"
— Coproporfirinuria	Totală normală; mai mare de 80%, este coproporfiriha I	Totală crescută; coproporfirina I mai mică de 80%
— Modul de transmitere	Autosomal recesiv	Autosomal recesiv
— Frecvența	Necunoscută; în unele țări 1 : 1 300	Rară
— Prognostic	Benign	Benign

II.2. *COLESTEROLUL SERIC*

Se cunoaște faptul că ficatul joacă un rol important în sinteza și esterificarea colesterolului. Esterificarea acestuia are loc de asemenea în plasmă, dar acesta este un proces dependent de o enzimă sintetizată de ficat și prezentă în plasmă, numită lecitin-colesterol-acyl-transferaza.

Concentrația plasmatică a colesterolului variază cu vîrsta, în special limita inferioară:

După Behrman și Vaughan:

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 3

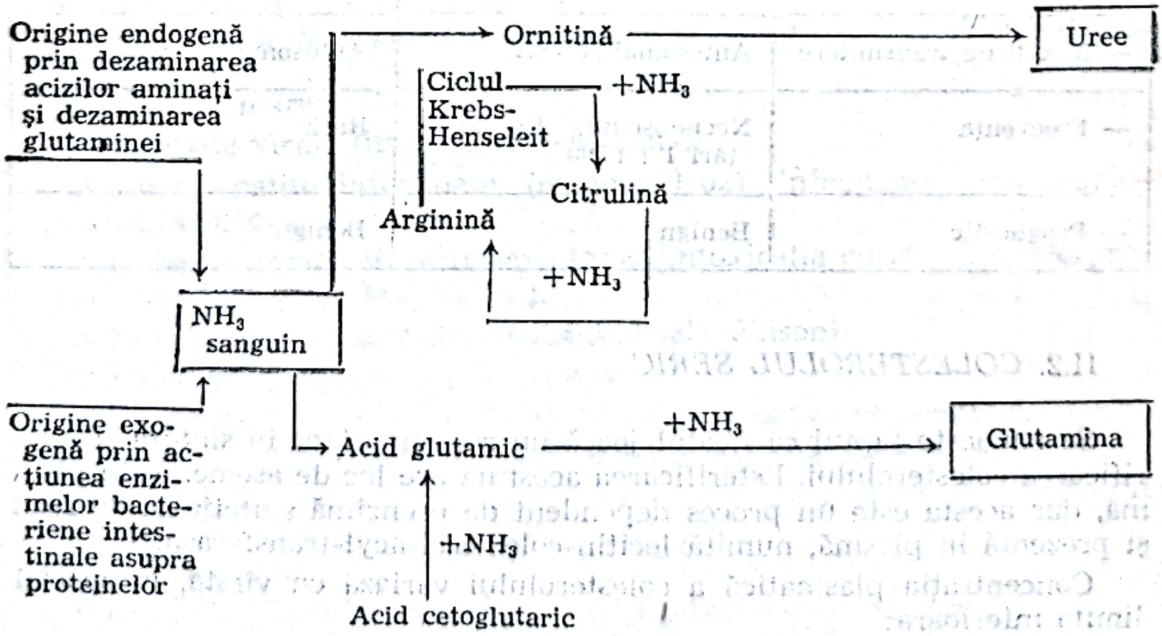
Vîrsta		Media (mg%)	Limite
6 luni		132	89—185
1 an		145	99—193
1—4 ani:	B	155	114—203
	F	156	112—200
5—9 ani:	B	155	125—189
	F	164	131—197
10—14 ani:	B	160	124—202
	F	160	125—205
15—19 ani:	B	153	118—191
	F	159	118—207

În mod normal, la o concentrație plasmatică a colesterolului de 180 mg%, colesterolul esterificat reprezintă din această valoare 120 mg%.

În caz de colestază, concentrația colesterolului crește, dar în insuficiența hepatocelulară, proporția de colesterol esterificat diminuă, iar în cazurile cele mai grave, colesterolul total scade.

II.3. *AMONIEMIA*

Schema 5 sintetizează metabolismul amoniacului sanguin:



Subliniem că ciclul amoniac-uree este exclusiv hepatic!

Scanned with OKEN Scanner

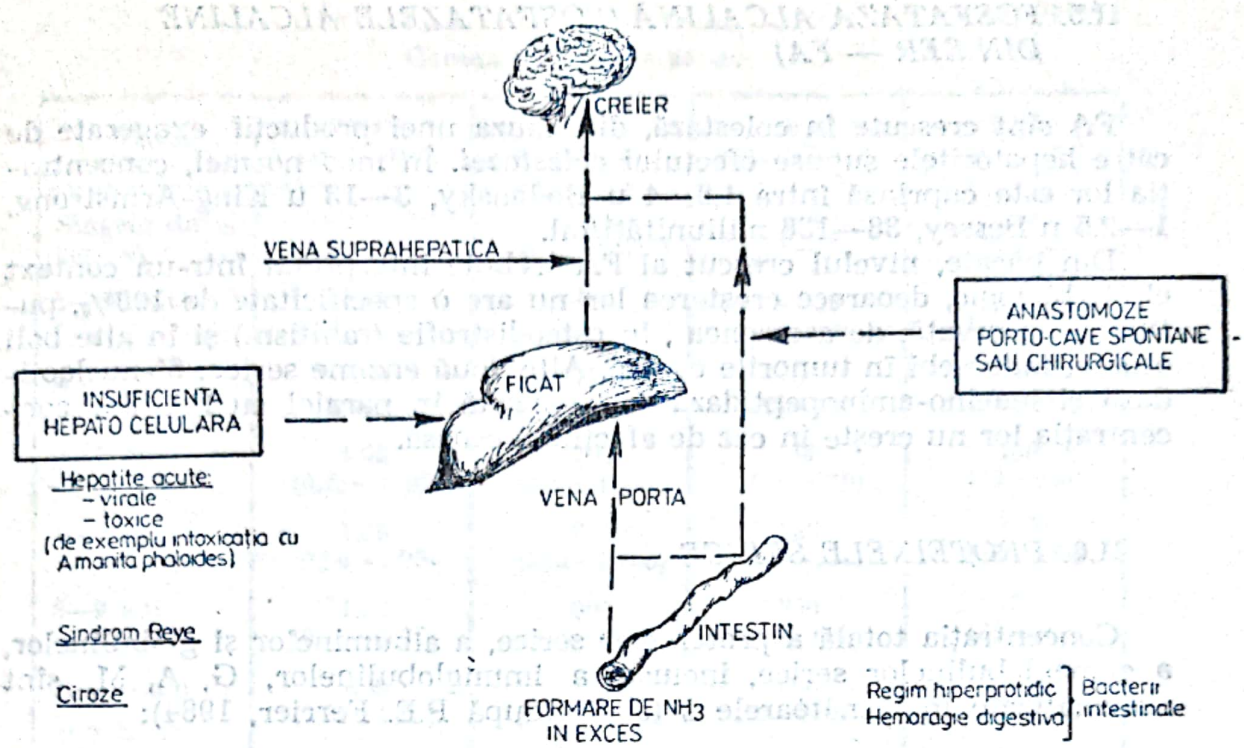


Fig. 2. Mecanismele hiperamoniemiei.

Amoniemia este variabilă după metoda utilizată, acceptîndu-se metodele recente care, utilizează sînge arterial şi care dau valori de 10—20 micrograme la 100 ml sînge.

În insuficienţa hepatocelulară sau în cazul anastomozelor porto-cave se ajunge la hiperamoniemie, la care poate contribui o producţie crescută de amoniac de către rinichi sub influenţa unor diuretice sau o sinteză crescută de amoniac intestinal din cauza unui regim hiperprotidic sau a unei hemoragii digestive. Repercusiunea finală a hiperamoniemiei se manifestă asupra creierului: encefalopatia hiperamoniemică. (Fig. 2).

II.4. *TULBURĂRILE DE COAGULARE*

Mai mulţi factori ai coagulării sînt sintetizaţi exclusiv în ficat: factorul antihemofilic B, protrombina, proaccelerina, proconvertina, factorul Stuart şi fibrinogenul. Nivelul ultimilor 5 factori poate fi apreciat global prin timpul Quick. În insuficienţa hepatocelulară, sinteza lor diminuă, timpul Quick fiind prelungit (N=14—16″). În colestază, există tulburări de coagulare din cauza malabsorbţiei vitaminei K, aceasta fiind absolut necesară sintezei hepatice a protrombinei, proconvertinei şi factorului Stuart. (MATHÉ G., 1981).

Testul lui Koller diferenţiază un timp Quick prelungit din cadrul unei insuficienţe hepatocelulare grave, de un timp Quick prelungit din colestază şi anume: injecţia parenterală cu vitamina K, corijează T. Q. în colestază, dar nu şi atunci cînd există insuficienţa hepatocelulară.

Precizare: Sinteza proaccelerinei nefiind dependentă de vitamina K, nivelul său nu este, evident, modificat după injecţiile cu vitamina K.

Scanned with OKEN Scanner

II.5. *FOSFATAZA ALCALINĂ (FOSFATAZELE ALCALINE DIN SER — FA)*

FA sînt crescute în colestază, din cauza unei producții exagerate de către hepatocitele supuse efectului *colestazei*. În mod normal, concentrația lor este cuprinsă între 1,5—4 u Bodansky, 3—13 u King-Armstrong, 1—2,5 u Bessey, 38—138 miliunități/ml.

Din păcate, nivelul crescut al FA trebuie interpretat într-un context clinic-biologic, deoarece creșterea lor nu are o specificitate de 100%, putînd fi observată, de asemenea , în osteodistrofie (rahitism) și în alte boli osoase, îndeosebi în tumorile osoase. Alte două enzime serice: 5′-nucleotidaza și leucino-aminopeptidaza se comportă în paralel cu FA, dar concentrația lor nu crește în caz de afecțiune osoasă.

II.6. *PROTEINELE SERICE*

Concentrația totală a proteinelor serice, a albuminelor și globulinelor, a gamaglobulinelor serice, inclusiv a imunglobulinelor, G, A, M, sînt sistematizate în următoarele 2 tabele (după P.E. Ferrier, 1984):

Tabelul 4

Proteine serice

Vîrsta	Proteine totale g/100 ml	Albumine g/100 ml	Globuline g/100ml
nou-născut prematur	4,55±0,59	3,55±0,65	1,01±0,45
nou-născut la termen	5,11±0,70	3,76±0,79	1,34±0,66
1 lună—1 an	6,10±0,29	4,97±0,73	1,38±0,68
1—4 ani	6,94±0,47	4,59±0,83	2,03±0,34
5—12 ani	7,30±0,59	5,00±0,78	2,40±0,74
peste 12 ani	7,50	5,00	2,50

În literatura de specialitate (inclusiv cea vizînd adultul), există unele diferențe de la autor la autor vis-à-vis de limitele normalului parametrilor discutați.

În literatura noastră. A. Chișu și colab., M. Georgăneanu și colab. au publicat valorile normale ale imunglobulinelor serice în condițiile țării noastre, pe categorii de vîrste, în u.i./ml, utile și recomandabile.

Bolile de ficat se caracterizează prin modificări ale concentrației protidelor serice prin două mecanisme diferite:

1. Insuficiența hepatocelulară duce la diminuarea concentrației protidelor sintetizate de ficat, în special a albuminei și a unor alfa și beta-globuline. Hipoalbuminemia, insuficienta sinteză a factorilor de coagulare și

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 5

Gammaglobulinele serice

Vîrsta	Totale g/100 ml	IgG mg/100 ml	IgA mg/100 ml	IgM mg/100 ml
Sîngele din cordon	1,28 (0,81—1,61)	850 (400—1 650)	<4 (0—15)	12 (0—23)
1—6 luni	0,63 (0,24—1,05)	400 (230—950)	19—25 (4—60)	32 (11—86)
1 an	0,84 (0,32—1,18)	725 (281—1 280)	50 (16—170)	75 (36—176)
2—3 ani	1,08 (0,73—1,46)	700 (495—1 562)	90 (21—250)	100 (43—230)
4—7 ani	1,22 (0,54—1,95)	850 (350—1 760)	120 (30—330)	120 (26—325)
8—9 ani	1,38 (0,70—2,03)	900 (500—1 719)	200 (50—650)	130 (27—280)
10—16 ani	1,38 (0,70—2,03)	1 220 (600—1 720)	200 (40—670)	130 (27—205)
Adulţi		995 (620—1 700)	200 (45—650)	187 (70—384)

deficitul în colinesterază (normal 3—6 u/ml) constituie sindromul biologic hepatopriv din insuficienţa hepatocelulară.

2. În unele boli hepatice, în special în hepatitele cronice active autoimune şi în ciroze, concentraţia imunglobulinelor este crescută (în special gamaglobulinele, respectiv IgG) din cauza sintezei accentuate a acestora, trădînd implicaţia mecanismului imun şi susţinînd procesul inflamator, de activare mezenchimală.

Reacţiile de floculare, mult utilizate în anii trecuţi (Tymol, Greenstedt, Kunkel, Sulfat de Zinc, Takata), sînt pozitive în legătură cu disproteinemia ce rezultă din cele două mecanisme descrise. În general, aceste reacţii sînt azi minimalizate.

II.7. *ELIMINAREA BSP (TESTUL BSP)*

Explorează funcţia vasculară, celulară şi biliară a ficatului. Eliminarea BSP se poate studia în două moduri:

1. Măsurarea cantităţii reziduale a BSP, prezent în ser la 45 minute după injectarea intravenoasă a 5 mg/kg. Cu această doză, concentraţia iniţială în ser este în jur de 100 mg/l. În mod normal, la 45′, nivelul BSP este mai mic sau egal cu 5mg/l (sau 5% din doza injectată).

2. Efectuarea clearance-ului fracţionat, adică stabilirea fracţiunii volumului plasmatic epurat de BSP în unitatea de timp. În mod normal, clearance-ul fracţionat este cuprins între 0,11 şi 0,18, aceasta semnificînd

Scanned with OKEN Scanner

că 11—18% din volumul plasmatic să fie epurat complet de BSP-ul pe care-l conține la fiecare minut. Această a doua metodă este mult mai sensibilă decît prima.

Incetinirea eliminării de BSP se traduce printr-o creștere a procentajului de retenție la 45 minute după prima metodă și printr-o scădere a clearance-ului fracționat, dacă se utilizează a doua metodă.

Aceste modificări ale testelor BSP se observă în: colestază; insuficiență hepatocelulară; scăderea debitului sanguin hepatic.

Proba cu BSP este utilă cu deosebire în bolile de ficat fără icter.

II.8. *TRANSAMINAZELE*

Acestea sînt enzimele care activează transferul radicalului NH_2 pe un acid cetonic. Este vorba în ser de:

— Transaminaza glutamopiruvică (TGP) sau alanin-aminotransferaza;

— Transaminaza glutamooxalacetică (TGO) sau aspartataminotransferaza.

Valorile normale sînt cuprinse între 0—15 u internaționale.

Trebuie precizat că aceste enzime sînt conținute în cantitate mare în diferite țesuturi: ficat, dar și mușchi, cu deosebire în miocard și rinichi. Ficatul conține mai mult TGP, decît TGO, iar mușchiul, mai ales miocardul, conține mai ales TGO.

În necrozele hepatice celulare, transaminazele cresc în ser; la început este la un nivel mai ridicat TGP apoi TGO, din cauza duratei de viață plasmatică mai mare a acestora din urmă comparativ cu TGP.

Transaminazele foarte mult crescute (mai mari decît 500 u internaționale) se constată în:

- Hepatite citolitice:

— virale;

— toxice (cu deosebire intoxicație cu ciuperci);

— medicamentoase.

- Hepatite cronice în pusee active.

Transaminaze mult crescute, pasager se observă în:

- Anoxia hepatică din:

— insuficiența respiratorie acută;

— insuficiența cardiacă acută;

— colapsul cardiovascular (crește în primul rînd TGP);

— embolie.

Transaminaze moderat crescute 50—150 u internaționale se întîlnesc în:

- Ciroze (contrastînd cu un sindrom hepatopriv foarte exprimat și, în general, cu un sindrom accentuat de activare mezenchimală);
- Colestaze (uneori citoliza poate fi foarte exprimată!);
- Infarctul miocardic (în special TGO).

Anomaliile funcționale hepatice pot fi clasificate astfel:

1. Sindromul colestatic:

— creșterea concentrației serice a bilirubinei conjugate, colesterolului și fosfatazelor alcaline;

— eliminarea BSP-ului este încetinită;

Scanned with OKEN Scanner

— TQ poate fi prelungit din cauza malabsorbției vitaminei K, acest parametru putînd fi normalizat după administrare de vitamină K în injecție;

— transaminaze moderat crescute.

2. Insuficiența hepatocelulară:

— creșterea bilirubinei conjugate (uneori mixtă) în ser;

— scăderea colesterolului, cu deosebire a fracțiunii esterificate;

— hipoalbuminemia;

— timp Quick prelungit, necorectabil de administrarea parenterală de vitamina K;

— Eliminarea sanguină a BSP-ului, normal captat de către hepatocite, este diminuată.

3. În sindromul hepato-citolitic, concentrația serică a transaminazelor este crescută.

4. Sindromul inflamator. Este susținut de creșterea imunglobulinelor și pozitivitatea (creșterea) reacției Mac-Lagan (Tymol peste 6 u).

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL III

MARILE SINDROAME ALE PATOLOGIEI HEPATICE

III.1. *COLESTAZA*

Sub denumirea de colestază se înțelege ansamblul manifestărilor legate de diminuarea sau oprirea secreției biliare. Există colestază extrahepatică și colestază intrahepatică. Colestaza se întîlnește la vîrstele mici (după Behrman și Vaughan, 1989) în:

I. Infecții:
   A. Hepatite virale:
      1. Virus hepatitic B (? non-A, non-B);
      2. Citomegalovirus;
      3. Virusul rubeolei;
      4. Virusul herpetic;
      5. Virusul varicelei;
      6. Virusul Coxsackie;
      7. Virusul Echo;
      8. Reovirus tip 3.
   B. Alte infecții:
      1. Toxoplasmoză;
      2. Sifilis;
      3. Tuberculoză;
      4. Listerioză.

II. Prezența toxicelor:
   A. În contextul alimentației parenterale;
   B. Septicemii și endotoxemii;
   C. Medicamentoase.

III. Anumite stări metabolice:
   A. Dezordini ale metabolismului aminoacizilor;
      1. Tirozinemia;
      2. Hipermetioninemia.
   B. Dezordini ale metabolismului lipidic:
      1. Boala Wolman;
      2. Boala Niemann-Pick;
      3. Boala Gaucher.

Scanned with OKEN Scanner

C. Dezordini ale metabolismului hidraţilor de carbon:
1. Galactozemia;
2. Fructozemia;
3. Glicogenoza tip IV.

D. Alte boli metabolice înnăscute, mai puţin definite:
1. Deficitul în alfa-1-antitripsină;
2. Fibroza chistică de pancreas;
3. Hipopituitarismul idiopatic;
4. Hipotiroidism;
5. Sindromul Zellweger (cerebro-hepato-renal);
6. „Multiple acyl-CoA dehydrogenation deficiency (glutaric acid tip II);
7. Boala neonatală a stocării (depozitării) fierului;
8. Ciroza copiilor indieni;
9. Acidemia trihidroxicoprostanoică.

IV. Boli genetice/cromozomiale:
A. Trisomia E;
B. Sindromul Down;
C. Sindromul Donahue (leprechaunism).

V. Boli intrahepatice de etiologie necunoscută:
A. Colestază intrahepatică *persistentă:*
1. Hepatita „idiopatică" neonatală;
2. Sindromul Alagille (displazia arterio-hepatică);
3. Hipoplazia biliară intrahepatică-„rărirea" ductelor biliare intrahepatice;
4. Boala Byler (anomalii ale „membranei" canaliculare biliare).

B. Colestaza intrahepatică *recurentă:*
1. Colestaza benignă recurentă familială;
2. Colestaza asociată unui limfedem (Aagenaes).

C. Fibroză congenitală hepatică.
D. Boala Caroli (dilataţia chistică a ductelor intrahepatice).

VI. Boli extrahepatice:
A. Atrezia biliară.
B. Hipoplazia biliară.
C. Stenoza ductului biliar.
D. Anomalia joncţională a ductului coledocian — pancreatic.
E. Perforaţia spontană a ductului biliar.
F. Chist al coledocului.
G. „Obstrucţie" neoplazică, litiazică sau bridă.
H. Sindromul bilei îngroşate.

VII. Boli diverse:
A. Histocitoza X.
B. Şoc. — hipoperfuzie.
C. Colestază asociată cu enterită.
D. Colestază asociată cu obstrucţie intestinală.

Vîrsta cea mai dificilă este de nou-născut şi repercusiunile cele mai grave ale colestazei se găsesc la fel la cel abia venit în lume.

Suspiciune de colestază: icter verdinic progresiv instalat, *hepatosplenomegalie* de consistenţă din ce în ce mai crescută, scaune decolorate, urini colurice, prezenţa şi a altor anomalii (cord, rinichi).

Scanned with OKEN Scanner

Se efectuează analize din sînge şi urină: fracţiunile serumbilirubinei, acizii biliari din ser, timpul de protrombină, alfa-1-antitripsină, „screen" metabolic: aminoacizii în urină/ser, substanţe reducătoare în urină (cromatografie), dozare de tiroxină şi TSH, clor în sudoare.

Se fac culturi din sînge, urină, LCR.

Se fac studii serologice pentru evidenţierea unei infecţii (de exemplu AgHBs).

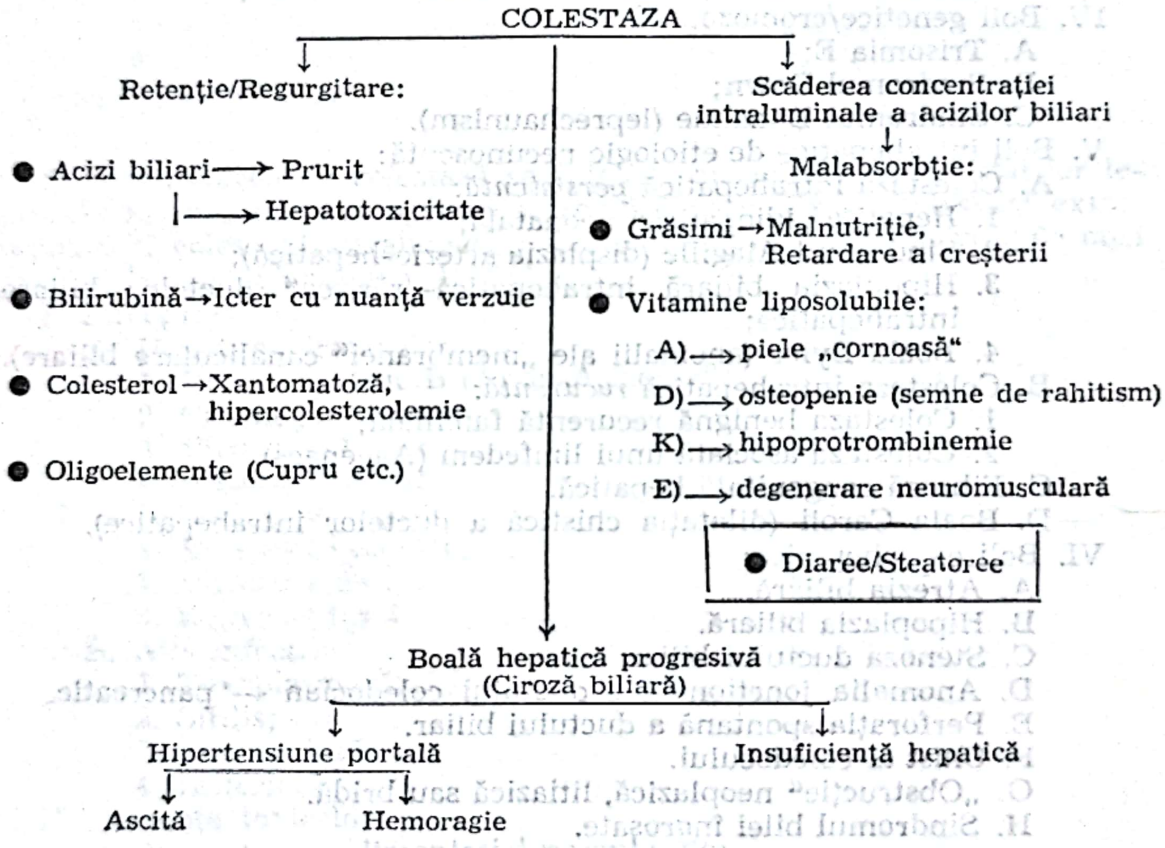
Se face control ecografic.

Se execută scintigrafie hepatobiliară.

Se execută biopsie hepatică sau laparotomie (!).

Lebenthal E., în *Textbook of Gastroenterology and Nutrition,* New York, Raven-Press, 1982, sistematizează foarte clar consecinţele clinice ale colestazei (vezi schema 6).

SCHEMA 6:



În cadrul simptomatologiei colestazei trebuie lămurite trei noţiuni:

1. Colestaza anictерică;
2. Colestaza icterică;
3. Colestaza prelungită.

Colestaza anictерică

Manifestarea clinică principală a colestazei anicterice este reprezentată de *prurit.* În cazuri deosebite de colestază extrahepatică, alte manifestări sînt hepatomegalia şi, uneori, o veziculă biliară mare, net palpa-

bilă. Manifestările clinice sugestive pot lipsi și atunci diagnosticul se bazează pe anomaliile biologice: creșterea, adeseori foarte marcată a fosfatazelor alcaline și diminuarea eliminării de BSP. Colesterolul poate fi crescut. Bilirubinemia este normală sau ușor crescută, inferioară la 1,5 mg/100 ml. Examenul de urină arată, uneori, chiar în absența icterului cutanat, o bilirubinurie discretă, dată de un reflux al unei mici cantități de bilirubină conjugată, insuficientă pentru a determina un icter, dar care este eliminată prin urină.

Colestaza icterică

Aceasta este definită de prezența unui icter, uneori discret, alteori accentuat, cu nuanță verzuie.

Urina este închisă, brun închis, cu nuanță posibil verzuie, din cauza prezenței bilirubinei. Scaunele sînt decolorate și steatoreice (se constată peste 10% eliminare din totalul grăsimilor ingerate, la metoda „bilanțului"). Este inconstant prezent pruritul. Bradicardia (se ține seama de frecvența cardiacă pe categorii de vîrstă!!) este considerată, de asemenea, un semn inconstant.

Dacă colestaza este extrahepatică, ficatul este crescut în volum, dar cu suprafața regulată, marginea inferioară este la început mai puțin netă, apoi din ce în ce mai bine conturată. Consistența ficatului este din ce în ce mai fermă, uneori ajungînd la pînă a fi dură. Cînd obstacolul este pe coledoc mai jos situat, se poate palpa vezicula biliară destinsă. În cazul colestazei intrahepatice, conform etiologiei (!), ficatul este modificat sau de morfologie normală, deci un ficat de volum normal la examenul clinic este un argument în favoarea unei colestaze intrahepatice. Anomaliile constatate la explorarea funcțională hepatică sînt identice ca și în colestaza anictерică, cu excepția bilirubinemiei, care prin definiție trebuie să depășească 1,5 mg la 100 ml. Această creștere interesează în primul rînd bilirubina conjugată, dar, uneori, se constată și o creștere a bilirubinei libere, pînă la 30% din bilirubinemia totală (rareori mai mult). Din cauza eliminării renale a bilirubinei conjugate, bilirubinemia nu depășește în mod obișnuit 30 mg/100 ml. La cazurile la care această concentrație este depășită, există fie o insuficiență renală, care determină o diminuare a eliminării urinare a bilirubinei conjugate, fie o hemoliză accentuată, deci cu producție crescută de bilirubină.

Asocierea unei colestaze, a unei insuficiențe renale și a unei hemolize caracterizează mai ales ciroza.

Colestaza prelungită

Tabloul semiologic descris anterior devine mai bogat. Colestaza prelungită, indiferent de cauza care o generează, duce la distrofiere sau slăbire, în primul rînd din cauza malabsorbției lipidelor. Pe fondul unui icter mai mult sau mai puțin pronunțat, apare o pigmentație cutanată, brunie, din cauza acumulării de melanină. Pot să apară xantoame, semne de osteodistrofie (rahitism), hemoragii, tulburări de vedere (hipovitaminoza A), în special la „înserat".

Dacă o colestază extrahepatică se prelungește, mai ales dacă însoțește o angiocolită, se poate constitui o *ciroză biliară secundară*. Frecvent,

Scanned with OKEN Scanner

aceasta evoluează lent din punct de vedere clinic. Principala sa manifestare clinică constă în hemoragii digestive secundare unei hipertensiuni portale. Insuficiența hepatocelulară este absentă sau moderată și se manifestă net numai în stadiile tardive. Un semn important de insuficiență hepatocelulară ar putea fi diminuarea pruritului. Ascita este puțin frecventă.

III.2. *INSUFICIENȚA HEPATOCELULARĂ*

Sub numele de insuficiență hepatocelulară se înțelege ansamblul manifestărilor legate de diminuarea sau oprirea activității hepatocitelor, cele mai importante cauze de insuficiență hepatocelulară fiind:

— Hepatitele citolitice acute, virale, toxice sau medicamentoase;
— Hepatitele cronice agresive și înalt agresive;
— Cirozele.

Alte cauze ar fi: sindromul Budd-Chiari, șocul (cu ischemie hepatică); tumorile hepatice, chiar și în stadiul avansat, nu induc decît excepțional insuficiența hepatică.

Insuficiența hepatică se traduce prin diminuarea funcțiilor hepatocitelor:

— Funcțiile de sinteză (sindrom hepatopriv);
— Funcțiile de epurație;
— Funcția biliară.

Simptome: Insuficiența hepatică are un bogat colorit clinic, astfel încît, rareori, ea poate fi susținută numai pe baza anomaliilor biologice. În același timp, trebuie cunoscut că simptomatologia clinică poate fi completă sau nu (sindroame disociate), după intensitatea și durata insuficienței hepatocelulare.

Insuficiența hepatică se manifestă prin:

1) *Icter*, de intensitate variabilă, cu creșterea bilirubinei directe pe prim plan; icterul foarte intens trebuie să pună două probleme: insuficiența renală (insuficiență hepato-renală) și hemoliză intensă asociată.

2) *Encefalopatia hepatică (EH):* dată în special de hiperamoniemie, dar se pare că nu este singurul element, mai ales că nu există o corelație perfectă între nivelul amoniemiei (oricum patologic) și gradul encefalopatiei.

Encefalopatia hepatică are 3 grade ale căror caracteristici sînt următoarele:

a) absența tulburărilor de conștiență, dar cu prezența frecventă a fenomenului „asterixis": întreruperea bruscă și scurtă a contracției musculare, cunoscut mai frecvent (de fapt impropriu) ca „flapping tremor". Acest fenomen poate susține într-un context clinic encefalopatia hepatică, dar el apare și în alte encefalopatii toxice, cu deosebire în anoxie, hipopotasemie și insuficiența renală. Poate fi prezent, în acest stadiu, și un sindrom extrapiramidal.

b) Existența unei tulburări a conștienței, cu prezența unei stări confuzionale; Asterixis constant.

Scanned with OKEN Scanner

c) Comă mai mult sau mai puțin profundă, semn Babinski bilateral (adesea), crize de convulsii (spre final), culminînd cu rigiditate de decerebrare. Hiperventilația este un fenomen frecvent. Pe EEG: traseu din ce în ce mai încetinit, frecvent monomorfism al înregistrării și unde trifazice.

Apariția encefalopatiei într-o insuficiență hepatică întunecă prognosticul, în 85% din cazuri înregistrîndu-se decesul, care survine aproximativ în 5 zile de la prezența primelor semne de encefalopatie hepatică.

Uneori ciroticii au o encefalopatie ondulantă, recidivantă, constituind excepția de la evoluția anterior amintită.

3) *Foetorul hepatic.* Este vorba de o halenă specifică „de ficat", care o dată simțită de tînărul medic nu va mai fi uitată, mirosul răspîndindu-se în tot salonul. Uneori, urinile au același miros. Foetorul este mai frecvent prezent la bolnavi cu encefalopatie hepatică. La baza fenomenului stă lipsa de metabolizare, în ficat, a unor substanțe aromatice de origine intestinală, care se elimină pe cale respiratorie (sînt volatile) și, în oarecare măsură, pe cale urinară.

4) *Manifestări cutanate și endocriniene.* Acestea constau în steluțe vasculare cu localizare mai ales la față, membrele superioare și torace, cel mai frecvent apărînd în ciroze. La acestea se asociază frecvent eritroza palmară. În unele cazuri de insuficiență hepatică, mai cu seamă la cirotici, se observă hipocratism digital. Pielea în insuficiența hepatocelulară cronică este mai fină, pilozitatea diminuă; rareori, din cauza unui deficit gonadic apare la băieți în pubertate ginecomastie.

5) *Sindroame hemoragice.* Pot fi prezente echimoze (spontan apărute), gingivoragii, epistaxis, mai rar purpură. Fenomenele hemoragipare se datorează deficitului de sinteză a factorilor coagulării, coagulopatiei de consum și fibrinolizei, trombocitopeniei.

6) *Anemia* se datorează cel mai frecvent unui grad de hemoliză și cel mai des unei diminuări a producției medulare, un rol însemnat avînd adeseori hipersplenismul.

7) *Tulburări circulatorii.* Acestea se constată mai ales la cirotici și se traduc printr-o accentuare a debitului cardiac și diminuare a rezistenței vasculare periferice, cu „încălzirea" extremităților și o diminuare moderată a tensiunii arteriale, cu mărirea diferențialei. Explicația acestor fenomene nu este satisfăcătoare, dar s-ar putea ca o serie de substanțe vasoactive, normal metabolizate în ficat, să crească excesiv în sînge, în cursul insuficienței hepatocelulare.

8) *Infecțiile bacteriene.* Se constată frecvent septicemii, în special cu bacili gram negativi, din cauza scăderii factorilor implicați în apărarea antibacteriană. Frecvent se poate produce suprainfecția lichidului ascitic, fapt de mare gravitate prognostică, ducînd frecvent la moarte.

9) *Hipoglicemia* apare în insuficiențele hepatocelulare acute și foarte rar în cele cronice.

10) *Sensibilitatea la medicamente.* Cele mai numeroase medicamente sînt metabolizate în ficat. De aceea în insuficiența hepatocelulară apare frecvent o sensibilitate aparte la multe medicamente, dintre care amintim în special sedativele și antivitaminele K.

Scanned with OKEN Scanner

11) *Retenția hidrosalină* evoluează ca o anasarcă, determinată de un hiperaldosteronism (hiperproducția de renină este insuficient explicată) și hipoalbuminemie.

Probleme clinice ale insuficienței hepatice acute. Insuficiența hepatică acută apare ca un fenomen de mare gravitate secundar unei infecții virale (hepatită fulminantă sau supraacută = necroză masivă a ficatului, însoțită de encefalopatie, o astfel de evoluție avînd mai puțin de 0,1% din totalul hepatitelor, mai frecvent cu virus hepatitic NANB sau VHB, fie în primele zile de boală, fie după cîteva săptămîni de evoluție, timp în care se consideră boala ca fiind „benignă") sau mai rar secundar unei agresiuni toxice, intrînd de fiecare dată în discuție prognosticul vital.

Coma hepatică este rezultatul unei hepatite fulminante, dar ea poate surveni, de asemenea, în decursul unui proces cirotic, însoțit sau nu de: o hemoragie digestivă, de utilizarea nejudicioasă a diureticelor, a sedativelor sau de o infecție severă. Coma hepatică poate surveni, de asemenea, în cursul unei hepatite medicamentoase (acetaminofen în doze mari, izoniazidă, acid acetilsalicilic, acid valproic, indometacin, halotan) sau toxice (tetraclorura de carbon, fosfor, amanita phalloides etc.).

Din punct de vedere clinic se constată: instalarea sau agravarea unui icter, ficatul diminuează în volum (atrofie galbenă acută), foetor hepaticus, uneori ascită, hemoragii cutaneo-mucoase (cu alungirea timpului de protrombină necorectabil de către vitamina K și hipofibrinogenemie, hiperventilația este constantă (hipocapnie și alcaloză); există hipotensiune și tahicardie cu accentuarea debitului cardiac. Insuficiența hepatică acută se caracterizează prin tendința netă la hipoglicemie, creșterea transaminazelor și a amoniemiei. La 30—50% din pacienți se instalează o hipertensiune intracraniană, fapt ce duce la o agravare rapidă a situației bolnavilor. Cele mai importante manifestări, în acest context sînt cele date de suferința neurologică, semne care permit de fapt următoarea stadializare:

— Stadiul I: asterixis (mișcări ale mîinilor în aripi de fluture sau pasăre);
— Stadiul II: confuzie mentală, agitație;
— Stadiul III: comă ușoară cu hipertonie, semnul Babinski pozitiv;
— Stadiul IV: comă profundă, areflexie, convulsii, pauze respiratorii, fond pe care survin adevărate stopuri respiratorii și cardiace.

Electroencefalograma arată un traseu din ce în ce mai „încetinit" constituit din unde „theta".

Din punct de vedere etiologic, în insuficiența hepatică acută se caută: un agent viral, în special antigenul HBs (la copil și familie!) sau antigenul C (dintre agenții hepatitei NANB), mononucleoza infecțioasă (reacția Paul-Bunnel), o intoxicație medicamentoasă cu agenții menționați anterior. De altfel, medicamentele care trebuie evitate într-o hepatopatie pot fi sistematizate după G. Huault și B. Labrune (1988), astfel:

Medicamente cu efect hepatotoxic:

— Fluothane (anestezic);
— Paracetamol;
— Derivat IMAO;
— Sulfamide;
— Aminopterină;

Scanned with OKEN Scanner

— 6-Mercaptopurină;
— Caryolisine;
— Urethane.

Se atrage atenția asupra materialelor recent sterilizate cu tricloretilenă, cum ar fi cateterele, trusele de perfuzii etc.

Medicamente a căror doze excesive trebuie evitate:
— Acid acetilsalicilic;
— Fenilbutazonă;
— Barbiturice;
— Valium (Diazepam);
— Sedative carbaminate;
— Digitala;
— Tifomycine;
— Rifamycine;
— Rifampicine;
— Cathomycine;
— Rimifon.

Medicamente capabile de a induce un icter colestatic:
— Cea mai mare parte dintre steroizi;
— Largactilul și produșii apropiați;
— Rifampicină;
— Eritromicină.

Medicamente care pot să inducă la unii copii reacții de hipersensibilitate (și care trebuie deci evitate!):
— Rimifon;
— Tetraciclină;
— Fenilbutazonă;
— Bénémide;
— Diurilix;
— Aldomet;
— Hidantoine.

La sugari se propune evitarea laptelui Végébaby, din cauza excesului de metionină, în caz de insuficiență hepatică.

Insuficiența hepatică acută poate să apară în cursul unei intoxicații cu ciuperci tip Amanita phalloides: latență 12—24 ore (uneori „debut" peste acest interval, fapt cu atît mai periculos), mortalitate ridicată (50%). Sînt prezente următoarele semne: hemoragii digestive, hepatomegalie (care se reduce treptat, semn de prognostic grav, cînd coma, de obicei, se accentuează), oligurie sau anurie, icter, edem pulmonar, cefalee, confuzie, comă, convulsii, foetor hepatic.

Sindromul Reye evoluează, de asemenea, cu insuficiență hepatică acută, la fel ca și „ficatul metabolic acut" din galactozemie, intoleranța ereditară la fructoză, tirozinoza congenitală.

Tratamentul insuficienței hepatice acute. Urgența terapeutică este de a preveni hipoglicemia, colapsul, sîngerările și edemul cerebral. Se instalează un cateter venos care permite perfuzarea într-un debit adaptat corect cazului și dacă este posibil cu măsurarea presiunii venos centrale. Lichidele pe cale parenterală: 1 500 ml/m² suprafață/24 ore, soluție glucozată avînd concentrație de 10%. Se menține volemia prin sînge proaspăt sau soluții macromoleculare. Aportul caloric trebuie să fie satisfăcător

Scanned with OKEN Scanner

respectînd însă restricția protidică de 0,5 g/kg/zi. Dieta săracă în sodiu (10 milimoli/m² de suprafață corporală/24 ore). Edemul cerebral se combate prin perfuzii cu manitol, administrare per oral de glicerol, în plus prin tehnicile de hiperventilație controlată după fixarea captorilor de presiune, care măsoară fluctuațiile manometrice ale LCR, urmărind $PaCO_2$. Se administrează fixatori de amoniu: Rocmaline desodée sau Clorhidrat de arginină. Se administrează Neomicină prin sondă gastrică, pentru a scădea producția intestinală de amoniac; se combate acidoza (dacă există) cu bicarbonat de sodiu și se procedează deci la reechilibrare electrolitică.

Unii autori (Ferrier P. E., 1984) recomandă cimetidine, 20—40 mg/kg corp/zi, intravenos, în doze fracționate. Se administrează oxigen cu sonda endonazală. Se practică antibioterapie, dacă există și infecție.

Tratamentul hemostatic cuprinde: Exsanguinotransfuzia cu sînge heparinat sau nu; dacă există un sindrom hemoragipar clinic manifest nu se efectuează heparinoterapie prelungită decît în coagularea intravasculară diseminată și, în acest caz, agravează întotdeauna evoluția insuficienței hepatice, sub monitorizare strictă privind coagularea, în primul rînd sub controlul indicelui de toleranță la heparină.

Exsanguinotransfuzia poate fi repetată dacă evoluția o pretinde.

Se mai administrează plasmă proaspătă, în vederea aportului de factori ai coagulării.

Alte măsuri terapeutice, cum ar fi plasmafereza, circulația încrucișată cu mare debit sînt discutabile, în general încă decepționante.

Nu se prescrie, în general, corticoterapie, deoarece aceasta accentuează catabolismul protidic și crește riscul suprainfecțiilor, evoluția fiind frecvent mortală tocmai din cauza unei infecții intercurente la un copil mereu cateterizat.

S-a mai încercat, în mai multe centre medicale din lume, hemoperfuzia cu „coloana de carbon activ" și transplantul hepatic.

În insuficiența hepatică din intoxicația cu Amanita phalloides se acordă o mare atenție rinichiului, prin măsurarea diurezei, a creatininei și azotului ureic în sînge. În acest caz, este obligatorie spălătura gastrică, chiar dacă debutul este tardiv, inițial cu evacuarea conținutului stomacal. Este utilă, în această situație, administrarea de acid thioctic și de penicilină G care ar deplasa toxinele de pe receptori. În sfîrșit, se recomandă hemodializa.

În ficatul metabolic acut, pe lîngă indepărtarea obligatorie din alimentație a principiului maltolerat, se iau aceleași măsuri generale, în plus fiind necesare cîteva precizări:

— Se recoltează sînge pe o picătură de heparină pentru depistarea galactozemiei înainte de a efectua exsanguinotransfuzia (1 ml pentru „stop-test" sau 5 ml pentru dozarea activității galactotransferazei); dacă copilul a fost recent transfuzat, dozarea activității galactotransferazice se realizează pe hematii de la cei doi părinți. În caz de tirozinoză, există un nivel foarte crescut de alfafetoproteine în sîngele bolnavului; se efectuează cromatografia acizilor aminați în urină și ser.

— În cazul galactozemiei, realimentarea se face cu un preparat fără galactoză (lactoză) și cu laptele de femeie sau lapte artificial nezaharat, în intoleranța la fructoză. Diagnosticul de intoleranță eraditară la fruc-

Scanned with OKEN Scanner

toză se pune 2—3 săptămîni mai tîrziu, prin proba de încărcare cu fructoză și dozarea activității aldolazice la nivelul ficatului. În orice caz, realimentarea nu aduce un aport prea mare de proteine, atîta timp cît există insuficiența hepatocelulară.

Puseele de insuficiență hepatică din cursul unei hepatopatii cronice sînt observate în orice stadiu, de obicei secundare unor infecții virale intercurente. Uneori, tabloul clinic este cel al unei encefalopatii portosistemice declanșată de o hemoragie digestivă, diuretic, diazepam, intervenție cu derivație portocavă.

III.3. *HIPERTENSIUNEA PORTALĂ (HP)*

Hipertensiunea portală cuprinde un ansamblu de manifestări patologice legate de o creștere a presiunii portale peste 15 mmHg sau mai exact unei creșteri a gradientului portocav la peste 5 mmHg.

Obstacolele care determină HP sînt localizate: sub ficat (bloc infrahepatic); compresiuni, malformații congenitale, tromboze portale; în ficat (bloc intrahepatic), îndeosebi în ciroze și în hepatitele granulomatoase (hipertensiunea portală necirogenă); în venele suprahepatice (bloc suprahepatic); fie obstrucții izolate ale venelor suprahepatice (sindromul Budd-Chiari), fie obstrucții ale venelor suprahepatice asociate unei obstrucții a venei cave inferioare.

Cauzele principale ale sindromului Budd-Chiari sînt: policitemia, invazia venelor suprahepatice de către un hepatom sau cancer din vecinătate (mai frecvent renal), chist hidatic al ficatului, malformație congenitală a venei cave inferioare, în raport cu diafragmul. Într-un număr important de cazuri nu se găsește nici o etiologie care să explice tromboza venelor suprahepatice.

Consecințele hipertensiunii portale. Creșterea presiunii portale antrenează o distensie a splinei, splenomegalia însoțindu-se apoi de hipersplenism.

Accentuarea diferenței de presiune între teritoriile porte și cele ale cavei determină dezvoltarea anastomozelor portocave. Acestea sînt de 4 tipuri:

1) Circulația colaterală de tip inferior se face prin intermediul venei mezenterice inferioare spre venele hemoroidale și vena cavă inferioară;

2) Circulația colaterală de tip superior se face prin intermediul venei coronare stomacale sau vena cardiotuberozitară spre rețeaua venoasă a cardiei și esofagului, apoi vena azygos și, în sfîrșit, vena cavă superioară;

3) Circulația colaterală de tip posterior se face prin intermediul venei cardiotuberozitare, spre vena pilierului stîng a diafragmului, apoi spre vena suprarenală stîngă, apoi spre vena renală stîngă și, în sfîrșit, spre vena cavă inferioară (anastomoza spleno-freno-suprarenală-reno-cavă);

4) Circulație colaterală de tip anterior se face prin ligamentul falciform, spre peretele abdominal, un aspect particular al acestei circulații de tip anterior fiind reprezentat de către sindromul Cruveilhier-Baumgarten: se pornește de la ramura stîngă a venei porte, spre vena ombilicală repermeabilizată, în direcția peretelui abdominal, la nivelul ombilicului.

Scanned with OKEN Scanner

În mod obișnuit, hipertensiunea portală *izolată* nu determină ascită sau aceasta este moderată. Dacă există concomitent și o retenție hidrosalină secundară unei insuficiențe hepato-celulare se realizează o ascită extrem de voluminoasă.

Simptomatologie. Hipertensiunea portală poate fi clinic latentă pentru o perioadă de mai mulți ani, cele mai frecvente și periculoase manifestări fiind hemoragiile date de ruptura varicelor esofagiene sau cardiotuberozitare.

Varicele esofagogastrice și hemoragia digestivă

Trebuie subliniat faptul că varicele esofagiene nu produc propriu-zis un sindrom de ocluzie esofagiană, clinic manifest.

Esofagoscopia (endoscopia) evidențiază tumefacții albăstrui, ușor deprimabile, localizate în treimea inferioară a esofagului.

Radiografia esofagului după ingestie de bariu arată imagini lacunare, de 5—10 mm, mai mult sau mai puțin numeroase, evidențiabile tot în 1/3 inferioară.

Venografia portală poate evidenția și ea varicele esofagiene, dar se folosește deocamdată rar la copil.

Varicele cardiotuberozitare pot fi evidențiate tot prin endoscopie, prin bariupasaj sau venografie.

Ruptura acestor varice se traduce cel mai frecvent prin hematemeză, urmată de melenă și, mai rar, prin melenă izolată, aceste hemoragii fiind foarte abundente, punînd copilul în mare pericol vital. Trebuie subliniat că au caracter recidivant.

Hemoroizii sînt mai rar observabili în pediatrie, în astfel de condiții, dar sînt posibili.

Circulația colaterală abdominală se manifestă mai frecvent sub formă de „cap de meduză", fiind un semn important de hipertensiune portală, dar nu este constant.

Angiografia. Arteriografia permite constatarea unei accentuări a calibrului arterei splenice și o accentuare a volumului splinei.

Venografia portală pune în evidență o circulație colaterală portocavă, fiind un argument categoric în favoarea diagnosticului de hipertensiune portală.

Splenoportografia (pretinzînd colaborare chirurgicală și radiologică) aduce precizări importante în diagnosticul și explicația hipertensiunii portale. Diagnosticul de tromboză splenică se bazează, în primul rînd, pe venografie care arată pe de o parte dispariția sau compresiunea venei și pe de altă parte, o circulație colaterală între splină și restul sistemului port (cavernom splenic) și sistemul cav (anastomoze între splină și peretele toracic sau abdominal, reflux în vena cardiotuberozitară).

III.4. *ASCITA*

Ascita apare în momentul în care sînt asociate două condiții fiziopatologice: hipertensiunea portală; retenția hidrosalină.

Reamintim că doar hipertensiunea portală singură nu determină ascita sau aceasta este puțin sau moderat reprezentată, iar retenția hidro-

Scanned with OKEN Scanner

salină singură duce la o anasarcă și nu la o ascită izolată. Cel mai frecvent, ciroza asociază o hipertensiune portală și o insuficiență hepatocelulară, care explică frecvența ascitei. S-a mai descris și ascita necirogenă, din cadrul unor hepatite granulomatoase, reversibile, caracterizate și printr-un grad de insuficiență hepatocelulară.

Înaintea „evidențierii" lichidului de ascită există, pentru perioade variabile, un meteorism din ce în ce mai exprimat. Uneori, instalarea ascitei este precedată de dureri abdominale (din cauza meteorismului care se accentuează), moment în care diagnosticul diferențial cu un sindrom ocluziv intestinal este obligatoriu. Cînd cantitatea de lichid ascitic este mai abundentă se constată o matitate în flancuri, încadrînd astfel sonoritatea regiunii ombilicale. Dacă bolnavul este așezat în decubit lateral, lichidul se deplasează.

Cu cît cantitatea de lichid este mai abundentă, cu atît matitatea este mai intensă, iar sonoritatea percutorică dispare, cu modificări ombilicale, apariția de hernii sau accentuarea lor. Semnul valului se constată ca și la adult. Uneori (nu rar), ascita se însoțește de edem al peretelui abdominal, de o colecție pleurală dreaptă, edeme ale membrelor inferioare (cînd ascita este voluminoasă). Din cauza compresiunii diafragmului sau a apariției colecției pleurale este prezentă frecvent dispneea. Pe măsură ce greutatea bolnavului crește, diureza diminuă. În mod obișnuit, în astfel de situații se recomandă puncția (paracenteza): lichidul este transparent, gălbui, conținînd 5—15 g/l proteine și 20—200 celule/mm^3, în primul rînd celule endoteliale, lichidul fiind steril. Rareori, lichidul ascitic este chiliform.

Complicațiile ascitei:

Suprainfecție, în special cu germeni Gram-negativi, ducînd la septicemii sau, invers, suprainfecția apărînd în cadrul unei septicemii cu alt punct de plecare;

Dezordini electrolitice atît la debut, cît și după aplicarea tratamentului cu diuretice, în special hiponatremie și hipopotasemie;

Infecția tuberculoasă a lichidului ascitic este o posibilitate, azi, foarte rară;

Ruptura ombilicală;

Insuficiența renală, apărută spontan sau sub efectul diureticelor, din cauza scăderii importante și de durată a debitului sanguin renal, prognosticul fiind cel mai frecvent foarte grav.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL IV

ERORI ÎNNĂSCUTE DE METABOLISM MANIFESTATE PRIN DISFUNCŢIE HEPATOBILIARĂ SAU HEPATOMEGALIE

I. Dezordini ale metabolismului hidraţilor de carbon:
1. Dezordini ale metabolismului galactozei.
   a) Galactozemia;
   b) Deficitul în galactokinază;
   c) Deficitul în galactozoepimerază.
2. Dezordini ale metabolismului fructozei:
   a) Intoleranţa ereditară la fructoză;
   b) Deficitul în F-1, 6 DP;
   c) Fructozuria esenţială.
3. Boala stocării glicogenului:
   a) Tipul I: Tipul Ia — Boala Von Gierke
      — Tipul Ib.
   b) Tipul III (Cori/Forbes);
   c) Tipul IV (Andersen);
   d) Tipul VI (Hers);
   e) Tipul VIII; (deficit în fosforilaza hepatică).

II. Dezordini ale aminoacizilor şi ale metabolismului proteic:
1. Dezordini ale metabolismului tirozinei:
   a) Tranzitorie:
   — Neonatală;
   — Asociată cu boală gravă hepatică (ciroză).
   b) Netranzitorie (definitivă):
   — Tirozinemia ereditară (tip I)
   — Tirozinemia tip II:
   - Richner-Hanhart
     „Medes Case"
   - Forme atipice
     Endo
     Giardi
     „Hawkinsinuria".
2. Deficite înnăscute ale enzimelor ciclului ureei:
   — Deficitul CPS (carbamilfosfatsintetaza)

Scanned with OKEN Scanner

— Deficitul OTC (ornitincarbamiltransferaza) (X — linkat dominant);
— Citrulinemia;
— Aciduria argininosuccinică;
— Argininemia;
— Deficitul N-AGS.

III. Dezordini ale metabolismului lipidic:
- Boala Wolman;
- Boala stocării colesterolului esterificat (BSCE)
- Boala Gaucher;
- Boala Niemann-Pick.

IV. Dezordini ale metabolismului acizilor biliari:
— Cerebrotendinous xanthomatosis;
— Sindromul „Eyssen";
— Sindromul Zellweger (cerebrohepatorenal).

V. Dezordini ale metabolismului mineral:

Cupru

— Boala Wilson
— Boala stocării de cupru intrahepatic
— „Indian Childhood cirrhosis"
— Boala Menkes.

Fier

— Hemocromatoza idiopatică
— Boala neonatală a stocării fierului

VI. Dezordini ale metabolismului bilirubinei:
— Crigler-Najjar:
  - tip I;
  - tip II — ARIAS
— Dubin-Johnson
— Rotor

VII. Diverse:
- Deficitul în alfa-1-antitripsină;
- Fibroză chistică de pancreas;
- Protoporfiria idiopatică;
- Mucopolizaharidoze.

Ne gîndim la posibilitatea unei boli metabolice înnăscute cu răsunet hepatic în următoarele situații:
— *Icter, hepatomegalie (+splenomegalie), insuficiență hepatică fulminantă;*
— *Hipoglicemie, acidemie organică, hiperamoniemie, hemoragie (coagulopatie);*
— *Vărsături recurente, tulburare a creșterii, statură mică, particularități dismorfice faciale;*
— *Retard psiho-motric, hipotonie, alterare progresivă a funcției neuromusculare, suferință cerebrală;*
— *Insuficiență/disfuncție cardiacă, miros particular, rahitism, cataractă.*

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 6

TABELUL PRINCIPALELOR ERORI ÎNNĂSCUTE DE METABOLISM CU PERTURBAREA FUNCȚIEI HEPATOBILIARE
(Stamburi J. B. și colab., 1983, modificat)

Boala	Frecvența	Modul de transmitere	Deficitul	Localizare cromozomială	Disfuncție indusă, principalele simptome
1	2	3	4	5	6
— Galactozemia	1 : 62 000	Autosomal recesiv	Galactozo-1-fosfaturidiltransferaza	9 (brațul scurt)	Acumulare de galactitol, galactozo-1-fosfat și galactonat, cauză de cataractă, retardare mintală, disfuncție hepatică, (pînă la ciroză) și renală
— Deficit în galactokinază	1 : 100 000	Autosomal recesiv	Galactokinaza	17 (brațul lung)	Acumulare de galactitol cauză de cataractă și suferință hepatică
— Deficit în galactozo-epimerază	Necunoscută	Autosomal recesiv	Uridin-difosfo-galactozo-4-epimerază	1 (brațul scurt)	Acumulare de galactozo-1-fosfat în celulele roșii, suferință hepatică
— Intoleranță ereditară la fructoză	1 : 20 000 (În Elveția)	Autosomal recesiv	Fructozo-1-fosfat-aldolaza	Necunoscută	Ingestia de fructoză duce la acumularea de fructozo-1-fosfat, cu inhibarea glicogenolizei și gluconeogenezei, evoluînd cu hipoglicemie
— Deficitul în fructozo-1,6-difosfatază	32 cazuri cunoscute	Autosomal recesiv	Fructozo-1,6-difosfataza	Necunoscută	Gluconeogeneza este imperfectă, ducînd la acumulare de precursori gluconeogenici ca de pildă aminoacizi, lactat și cetone, boala evoluînd cu hipoglicemie, cetoză acidoză lactică

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 6 (continuare)

1	2	3	4	5	6
— Fructozuria esențială	Aproximativ 1 : 130 000	Autosomal recesiv	Fructokinaza	Necunoscută	Scăderea conversiunii fructozei în fructozo-1-fosfat cu hiperfructozemie postalimentară și fructozurie; disfuncții clinice minime
— Boala stocării glicogenului; tip I (V. Gierke)	1 : 100 000	Autosomal recesiv	Glucozo-6-fosfataza	Necunoscută	Deficit de glicogenoliză cu hipoglicemie. Acumulare de glicogen în ficat și rinichi — visceromegalie. În tipul Ib se asociază neutropenie congenitală
— Tip III (Cori/Forbes)	Aproximativ 1 : 100 000	Autosomal recesiv	Amilo-1,6-glucozidaza (enzimă de debranșare)	Necunoscută	Acumulare de glicogen anormal structurat în ficat (hepatomegalie) și mușchi (oboseală, slăbiciune musculară)
— Tip IV (Andersen)	1 : 500 000	Autosomal recesiv	Amilo-(1,4 1,6)-transglucozidaza (enzimă de ramificare („branșare")	Necunoscută	Acumulare în ficat de glicogen, anormal structurat, cauză de ciroză
— Tipul VI (Hers)	1 : 200 000	Autosomal recesiv	Fosforilaza hepatică	Necunoscută	Acumulare de glicogen în ficat, cauză de hepatomegalie
— Tipul VIII (Deficit în fosforilaza hepatică)	Aproximativ 1 : 100 000	X-linkat recesiv	Fosforilaza-b-kinaza	X	Acumulare de glicogen în ficat, cauză de hepatomegalie
— Tirozinemia Tipul I=tirozinemia hepato-renală, tirozinoza	1 : 100 000 (1 : 10 000 în multe zone din Canada)	Autosomal recesiv	? Hidrolaza pentru fumaril-aceto-acetat și maleatceto-acetat	Necunoscută	Acumulare de succinil acetonă și succinil-acetoacetonă și precursorii lor cu inhibiția funcțiilor tubulare renale și a unor enzime hepatice, putînd duce la sindrom Fanconi și ciroză

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 6 (continuare)

1	2	3	4	5	6
Tipul II (Sindrom Richner-Hanhart)	Rară	Autosomal recesiv	Tirozin-amino-transferaza	Necunoscută	Acumulare de substrat (tirozina) cristalizat în epidermă și cornee, cauză de keratoză palmară și plantară + ulcere corneene
— Deficitul în carbamil-fosfat-sintetază	Rară	Autosomal recesiv	Carbamil-fosfat-sintetază I	Necunoscută	Împiedicarea formării ureei, ducînd la hiperamoniemie și comă
— Ornitin-carbamil-transferaza	Rară	X-linkat dominant	Ornitin-carba-miltransferaza	X	Imposibilitatea formării ureei, ducînd la hiperamoniemie și comă
— Deficitul în arginino-succinatsin-tetază	Rară	Autosomal recesiv	Arginino-succi-natsintetaza	9 (brațul scurt)	Acumulare de substrat (citrulină) în sînge, urină și LCR, ducînd la disfuncții neurologice
— Deficitul în arginino-succinatliază	1 : 70 000	Autosomal recesiv	Arginino-succinatliază	7 (brațul scurt)	Acumulare de substrat (arginino-succinat) în sînge, urină și LCR, cu disfuncții neurologice
— Argininemia	Necunoscută	Autosomal recesiv	Arginaza	Necunoscută	Acumulare de substrat (arginină) în sînge și LCR ducînd la simptome neurologice
— Boala Wolman și BSCE	40 cazuri 23 cazuri	Autosomal recesiv	Lipaza acidă *lizozomală*	10 (brațul lung)	Esterii colesteril și trigliceride acumulate în lizozomi ducînd la disfuncții hepatice, intestinale și corticosuprarenale
— Boala Gaucher (tip I)	Aproximativ 1 : 2 000 (în S.U.A.)	Autosomal recesiv	Glucocerebrozidaza *lizozomală*	Necunoscută	Acumulare de substrat (glucocerebrozid în lizozom cu hepatomegalie, splenomegalie și în măduva osoasă, suferință cerebrală gravă

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 6 (continuare)

1	2	3	4	5	6
— Boala Niemann-Pick	1 : 25 000 (în S.U.A.)	Autosomal recesiv	Sfingomielinaza *lizozomală*	Necunoscută	Acumulare de substrat (sfingomielină) în lizozomi cu disfuncţii ale creierului şi ţesuturilor parenchimatoase (ficat, splină, ganglioni limfatici)
— Cerebro-tendinous-xanthomatosis	53 cazuri raportate	Autosomal recesiv	Hepatic sterol hidroxilaza (?) 24-hidroxilaza sau 26-hidroxilaza	Necunoscută	Reducerea sintezei acizilor colic şi chenodeoxycolic secundar deficitului în hidroxilază duce la creşterea sintezei colesterolului şi colestanolului, cu depozitarea lor în ţesuturi
— B. Wilson	Aproximativ 1 : 50 000	Autosomal recesiv	Necunoscut	Necunoscută	Excreţie biliară deficitară de cupru, duce la acumularea de cupru în ficat (ciroză), corneea (inelul Kayser-Fleischer) şi nucleii bazali (simptome neurologice)
— Boala Menkes	Aproximativ 1 : 100 000	X-linkat recesiv	Necunoscut	Necunoscută	Transportul anormal al cuprului duce la un deficit al cuprului „enzimatic“ la degenerare arterială şi a creierului
— Hemocromatoza idiopatică	? Discuţii	Autosomal recesiv	Necunoscut	6 (braţ scurt)	Absorbţie exagerată a fierului alimentar
— Deficitul în alfa-1-antitripsină	Aproximativ 1 : 3 500	Autosomal recesiv	Alfa-1-anti-tripsina	14 (braţ lung)	Ciroză + suferinţă pulmonară cronică
— Fibroza chistică de pancreas	1 : 2 000	Autosomal recesiv	Necunoscut	7 (braţ lung)	Disfuncţie a celulelor exocrine producătoare de mucus, duce la infecţii pulmonare cu atelectazie şi/sau emfizem, insuficienţă pancreatică exocrină, ileus meconial la nou-născut, hepatomegalie cu steatoză sau ciroză, uneori cardiomegalie

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL V

SPLENOMEGALIILE SUGARULUI ŞI COPILULUI

Existenţa unei splenomegalii se verifică la fiecare examen obiectiv. În general, splina la sugar şi copil „nu se palpează". Ea este perceptibilă la palpare (polul inferior) la 14% din nou-născuţi şi la 7% din copiii mai mici de 10 ani, fără ca fenomenul să îndeplinească caracterul de „patologic", deci este vorba de sănătoşi, cel mult constituţionali — limfatici.

Examenul obiectiv impune multă atenţie în căutarea unei splenomegalii în unele circumstanţe cum ar fi: starea febrilă, anemie, hepatomegalie, adenomegalie. Alteori, pacientul de vîrstă preşcolară sau şcolară poate acuza durere sau stare de tensiune în hipocondrul stîng, ceea ce impune din nou atenţie. În sfîrşit, examenul obiectiv decelează întîmplător o splenomegalie, fără acuze evidente din partea pacientului sau anturajului.

Diagnosticul are două etape importante:

I. Afirmarea diagnosticului de sindrom splenomegalic;

II. Originea splenomegaliei, respectiv etiopatogenia acesteia, ceea ce înseamnă diagnosticul de boală (Schaison G., 1980).

Splenomegalia poate fi minoră (de mică importanţă), medie sau voluminoasă (chiar „monstruoasă").

În prima situaţie, diagnosticul de splenomegalie este mai dificil, deoarece trebuie apreciat dacă situaţia este într-adevăr patologică sau nu, dificultatea fiind dată şi de faptul că percuţia nu are o mare însemnătate. Palpaţia rămîne metoda clinică cea mai importantă, dar este necesară multă atenţie: copilul este culcat pe spate, cu genunchii flectaţi, peretele abdominal relaxat. Palparea hipocondrului stîng, sub falsele coaste, trebuie efectuată cu multă blîndeţe (peretele abdominal la copil este „subţire"), splina coborînd cu „respiraţia". Deci, este necesară răbdare, „se aşteaptă splina" şi nu „se forţează" palparea ei. La vîrstele mici, distragerea atenţiei în momentul căutării splinei este un element metodologic foarte important. Trebuie acordată o mare atenţie chiar unei splenomegalii uşoare în condiţii de febră, paloare (anemie), icter, adenopatii.

Scanned with OKEN Scanner

Dacă *splenomegalia este moderată,* aceasta este situația cea mai ușoară, splina păstrîndu-și de obicei forma sa de organ, este mobilă cu respirația. Trebuie apreciată regularitatea suprafeței sale. Această splenomegalie medie este totdeauna patologică, comparativ cu prima situație.

În mod obișnuit, dacă *splenomegalia este foarte voluminoasă,* splina își pierde caracterele sale „de organ", devine fixă. Uneori, poate avea chiar contact lombar, ceea ce ridică, uneori, probleme dificile de diagnostic de organ (în special cu rinichiul stîng). Masa tumorală din hipocondrul stîng poate avea origine retroperitoneală, suprarenală, pancreatică. Rol în precizarea cauzei acestei tumori a hipocondrului stîng au: radiografia abdominală simplă, bariupasajul, ecotomografia, scintigrafia cu tecneţiu (acesta din urmă adunînd informații și despre „starea" ficatului).

A 2-a etapă este căutarea originii splenomegaliei.

Splina este un organ eritropoietic la făt, vascular, limfoid, cu o bogată „componentă" histiomonocitară la copil. Multiple procese care afectează aceste diverse sisteme duc la hipertrofierea splinei, dată deci de accentuarea capacității de fagocitoză, de reapariția unei activități eritropoietice, de hiperplazia țesutului limfoid, de creșterea presiunii în vena splenică, de un proces tumoral benign sau malign în splină, de o stare infecțioasă virală, parazitară sau bacteriană.

Examenul clinic precizează:

— Originea etnică, o posibilă consanguinitate;

— Existența sau nu a splenomegaliei familiale;

— Simptomele asociate: hepatomegalie, subicter-icter; paloare (anemie), adenomegalie, hemoragie digestivă;

Febră cu descrierea atentă a caracterelor ei. Trebuie subliniat că: febra asociată unei splenomegalii nu este, în copilărie, o febră banală.

Examinările complementare de orientare:

— Hemograma completă, inclusiv numărătoarea de reticulocite, precizarea taliei și aspectului hematiilor, numărarea trombocitelor. Anemia regenerativă, neutropenia, trombocitopenia se integrează adesea în cadrul sindromului de hipersplenism, pentru un diagnostic exact fiind necesară medulograma (în vederea excluderii leucemiei acute);

— VSH-ul;

— Studiul funcțiilor hepatice;

— Radiografia abdominală.

Examenul clinic complet și principalele investigații paraclinice pot orienta diagnosticul spre următoarele etiologii ale splenomegaliei, condiția unor examinări complementare pentru dovedirea fiecărui grup, a fiecărei boli:

— infecțioasă, parazitară;

— hematologică;

— congestivă;

— boli de tezaurizare;

— boli generale;

— izolată.

Scanned with OKEN Scanner

Splenomegaliile infecţioase şi parazitare

Un context febril nu susţine obligatoriu originea infecţioasă sau parazitară. În schimb, o splenomegalie de origine infecţioasă sau parazitară la copil poate evolua fără febră. Oricum splenomegalia însoţită de febră, în special de febră de tip septic, impune recoltarea de hemoculturi, în mod ideal înaintea începerii tratamentului cu antibiotice (!).

În cursul infecţiilor bacteriene, este vorba, de obicei, de o splenomegalie de mică importanţă, rareori medie. Este cazul septicemiilor cu germeni obişnuit agresivi, din febra tifoidă sau din rara bruceloză. Diagnosticul se bazează, în aceste situaţii, pe hemoculturi sau serodiagnostic. Spirochetele sau rickettsiile sînt, rareori, implicate în patologia infantilă. Miliara poate evolua adeseori cu splenomegalie.

Infecţiile virale reprezintă, comparativ cu precedentele, o cauză majoră a splenomegaliilor moderate, în primul rînd intrînd în discuţie mononucleoza infecţioasă. În acest caz, splina este frecvent sensibilă, fragilă, existînd chiar riscul de rupere. *Diagnosticul* se bazează pe hemogramă (sindrom mononucleozic sanguin) şi pe reacţia Paul-Bunnell. *Diagnosticul diferenţial* trebuie efectuat din cauza adenopatiei posibile generalizate şi a sindromului mononucleozic sanguin, cu toxoplasmoza dobîndită (anticorpi antitoxoplasmici, intradermoreacţia la toxoplasmină), cu hepatita virală, rubeola, boala cu incluzii citomegalice, rujeola, boala ghearelor de pisică, limfocitoza acută benignă (Carl Smith) şi unele infecţii cu virusul Coxsackie (inconstant, tranzitoriu).

Infecţiile parazitare cu splenomegalie sînt frecvente pe scară mondială, nu şi la noi: paludismul, leishmanioza, bilharzioza şi distomatoza. În ţara noastră, se poate întîlni sindromul de larva migrans visceral, care evoluează cu eozinofilie importantă şi a cărui dovadă diagnostică este serologică. Chistul hidatic al splinei este susţinut de scintigrafia splenică (lacună splenică), ecotomografia (masă lichidiană), serologie, reacţia Cassoni pozitivă.

Splenomegaliile hematologice

În esenţă, intră în discuţie anemiile hemolitice, leucemiile, sindroamele mieloproliferative, sarcoamele, reticulozele. Hemograma bine efectuată şi interpretată aduce o bună orientare; diagnosticul de boală pretinzînd şi alte investigaţii.

Anemiile hemolitice

Rareori, la diagnosticul acestora se ajunge pornind raţionamentul de la splenomegalie. În mod obişnuit, copilul este consultat pentru paloare-subicter, stare suspectată de anemie hemolitică; dozarea hemoglobinei confirmînd anemia, CHEM-ul este normal (anemie normocromă), cu reticulocitoză crescută, martor al eritroblastozei medulare, şi cu hiperbilirubinemie indirectă (în puseele de hemoliză). Prezenţa splenomegaliei într-un asemenea context facilitează diagnosticul etiologic de anemie hemolitică.

La copil, anemiile hemolitice congenitale intră primele în discuţie. Thalasemiile evoluează cu splenomegalie foarte importantă. Anemia

Scanned with OKEN Scanner

hipersideremică cu anizocitoză, facies asiatic, origine sudică, conduc la efectuarea electroforezei hemoglobinei care arată, în acest caz, creşterea HbF. În cursul drepanocitozei, splina nu este palpabilă decît în primii ani de viaţă. Ea este locul unor infarcte succesive, care duc la atrofia organului, respectiv la autosplenectomie, în mod obişnuit splina nemaifiind palpabilă după vîrsta de 5 ani. O splină voluminoasă în cursul unei drepanocitoze trebuie să determine asocierea unei patologii a hemoglobinei, cum ar fi thalasodrepanocitoza sau hemoglobinoza S.C.

În cursul bolii lui Minkowski-Chauffard, splenomegalia este de volum moderat, depăşind rareori linia ombilicală. Splina este locul de sechestrare electiv al sferocitelor şi ablaţia ei se impune după 5 ani, dacă starea copilului face posibilă amînarea pînă la această vîrstă.

În cursul anemiilor hemolitice prin deficit enzimatic, splenomegalia este inconstantă; adeseori prezentă în deficitul în piruvatkinază (splenectomia ameliorează evoluţia!), în mod obişnuit absentă în formele intermitente ale deficitului în glucozo-6-fosfat-dehidrogenază, dar existentă în formele cronice din Europa. Deci, în faţa unei splenomegalii+ +anemie hemolitică a cărei natură nu este precizată, dozarea enzimelor care intervin în glicoliza intraeritrocitară este deosebit de necesară.

Asocierea splenomegaliei cu amenie hemolitică (icter hemolitic) la nou-născut susţine boala hemolitică prin incompatibilitate Rh, testul Coombs este pozitiv, sau prin incompatibilitate de grup, în acest caz fiind pozitiv testul Munk-Andersen. La copilul mai mare, splenomegalia cu anemie hemolitică şi test Coombs pozitiv caracterizează anemia hemolitică autoimună. Trebuie descifrat dacă aceasta este singura manifestare a unei boli autoimune sau face parte dintr-un cadru mai larg, chiar debut de lupus eritematos sistemic.

Leucemiile acute

Diagnosticul este suspectat pe date clinice şi pe hemograma completă şi confirmat de mielogramă care precizează, de altfel, tipul citologic.

În leucemiile acute limfoblastice, volumul splinei este uneori proporţional cu intensitatea adenomegaliei. Oricum, splenomegalia gigantă constituie un element de prognostic grav, în special în formele leucemice cu limfoblaşti. La splenomegalie se poate asocia şi hepatomegalia. În formele mieloide, splenomegalia este obişnuită, în timp ce adenopatia este mai puţin frecventă.

În remisie, splina nu mai este palpabilă. Reapariţia splenomegaliei la un caz suferind de leucemie acută nu înseamnă neapărat reşută, intrînd în discuţie şi alte etiologii: hepatita, citomegaloviroza, toxoplasmoza sau alte viroze intercurente, pe un teren imunodeprimat.

Sindroame mieloproliferative

Subliniem faptul că o hiperleucocitoză cu mielemie tranzitorie se poate observa în cursul infecţiilor, hemoragiilor, hemolizelor brutale.

La sugarul rahitic, pluricarenţat, s-a descris aşa-numitul sindrom Von Jackch Hayem Luzet, adică o anemie gravă dar curabilă+fibroză me-

Scanned with OKEN Scanner

dulară. Suspiciunea de leucemie desigur că există, boala evoluînd cu anemie, hiperleucocitoză+mielemie, trombocitopenie, dar măduva nu este blastică (!). Se constată fibroză medulară cu insuficiență medulară, eritropoieză splenică, hemoliză corpusculară. În anemia cea mai frecventă la sugar și copil, hipocromă-hiposideremică, se observă, uneori, o splenomegalie care poate persista mai multe luni.

Splenomegalia uriașă+hiperleucocitoza superioară la 100 000/mm^3, cu mielemie importantă permite stabilirea diagnosticului de leucemie mieloidă cronică, în care cariograma constată cromozomul Philadelphia. Sub chimioterapie, splina dispare lent, iar reapariția ei, cu un caracter dureros constituie unul din semnele obișnuite ale transformării acute terminale.

La copilul sub vîrsta de 3 ani, s-a descris leucemia mielomonocitară, în care splina este voluminoasă și este însoțită de hiperleucocitoză cu mielemie, eritroblastoză, monocitoză. Măduva este moderat blastică.

Limfoame

În limfomul Hodgkin la copil nu există localizare splenică pură. În stadializarea bolii, cercetarea clinico-scintigrafică-ecografică a splenomegaliei este însă un fapt deosebit de important.

Limfomul non-Hodgkin la copil, cu localizare exclusiv splenică nu este admis. Ca și în situația precedentă, splenomegalia face parte dintr-un tablou clinic mai extins, de obicei în cadrul localizării abdominale. Medulograma este obligatorie.

Histiocitozele X

În cursul formei difuze a sugarului sau copilului mic, așa-numita „boală Letterer-Siwe", splenomegalia constituie un semn obișnuit. De altfel, în histiocitoza X diseminată, acută sînt prinse următoarele organe: ficat, splină, piele, ganglioni, plămîni și os.

Forma „cronică" a bolii, denumită „boala Hand Schuller Christian" nu evoluează în mod obișnuit cu splenomegalie.

Histiocitoza malignă cunoscută și sub denumirea de reticuloză histiomonocitară sau reticuloza histiocitomedulară, evoluează cu alterarea gravă a stării generale, hepatomegalie, splenomegalie, adenopatii, leziuni cutanate. Există în sîngele periferic: anemie, leucopenie, trombocitopenie (pancitopenie). Histiocitele anormale sînt găsite uneori în sînge, dar de regulă în frotiul medular.

Alte reticuloze ale copilului pot evolua, de asemenea, cu hepato- și splenomegalie: histiocitoza lipocromică familială, apropiată de granulomatoza septică familială; limfohistiocitoza familială (Nelson) sau reticuloza hematofagică familială a lui Farquhar și Claireaux evoluează în plus cu adenopatii, manifestări neurologice cu hipercitoză rahidiană, edeme, o alterare profundă a stării generale. Evoluția este spre moarte în cîteva luni. Reticuloza eozinofilică familială (OMENN) este o boală asemănătoare, dar evoluează cu eozinofilie și existența unei eczeme întinse, rebelă la tratament.

Scanned with OKEN Scanner

Splenomegaliile congestive

Splenomegalia congestivă este cea întîlnită în hipertensiunea portală cirogenă (posthepatitică, biliară, dismetabolică) sau noncirogenă (hepatita cronică granulomatoasă, anomalii vasculare).

Această posibilă etiologie a splenomegaliei intră în discuție în fața unei splenomegalii izolate, cu deosebire dacă se mai asociază unele semne de suferință digestivă sau sînt prezente varicele esofagiene. Hemoragiile digestive (hematemeza și melena) sînt deosebit de importante în acest context, cu mențiunea că splina poate diminua tranzitoriu ca volum, după o hemoragie de mare amploare. Examenul ficatului este excepțional de important: schematic, ficatul este normal în obstacole subhepatice, mare și dur în ciroză.

După Roy. C. și Morin. C. (1984) modificat, etiologiile cirozei la copil sînt următoarele:

Tabelul 7

Ciroză biliară

- Atrezia biliară extrahepatică;
- Hipoplazia ductelor;
- Chistul de coledoc;
- Stenoza de coledoc;
- Fibroza chistică de pancreas;
- Colestaza intrahepatică:
  - familială: ciroza amerindiană, boala Byler;
  - medicamentoasă: hidantoine, clordiazepoxid (Librium), imipramina, clorpromazina, thiouracil
- Colangita ascendentă;
- Colita ulceroasă

Ciroză postnecrotică

- Hepatita virală (cu virus hepatitic B și non-A, non-B);
- Hepatita neonatală (virus citomegalic, virusul Coxsackie, virus herpes, virus rubeolic, toxoplasmoza idiopatică);
- hepatita agresivă cronică;
- Boli de metabolism: Wilson, glicogenoza tip IV, galactozemia, intoleranța la fructoză, tirozinemia, boala Niemann-Pick, boala Gaucher, mucopolizaharidoza, cistinoza, talasemia, anemia cu celule falciforme, histiocitoza X, porfiria hepatică, boala Rendu-Osler-Weber, deficitul în alfa-1-antitripsină, sindromul Zell-Weger, boala Wolman
- Congestia venoasă severă: pericardita constrictivă, hipertensiunea pulmonară;
- Malnutriția severă: Kwashiorkor, marasm;
- Hemangioendoteliomul;
- Sindromul Budd-Chiari: obstrucția inflamatorie sau tumorală a venelor suprahepatice;
- Ciroza idiopatică a copilului: India, Africa de Sud, Orientul Mijlociu;
- Toxice, medicamente

Examinările complementare cele mai utile sînt cele care evidențiază varicele esofagiene, studiul funcțiilor hepatice, explorarea hemostazei, biopsia hepatică, splenoportografia, scintigrafia hepatosplenică.

Cauzele unei hipertensiuni portale la copil trebuie căutate la nivelul sistemului port, ficat și venele suprahepatice. Anomaliile venei porte și

Scanned with OKEN Scanner

a sistemului port (blocaj, infrahepatic) sînt congenitale (malformaţie, cavernom) sau dobîndite îndeosebi trombozele consecutive cateterismului ombilical.

Obstacolele (blocajele intrahepatice) sînt reprezentate de cirozele infecţioase, metabolice (galactozemia congenitală, intoleranţa la fructoză, tirozinoza congenitală, boala Wilson, deficitul în alfa-1-antitripsină) sau biliare prin malformaţia căilor biliare extrahepatice sau agenezia căilor biliare intrahepatice sau vasculare (sindromul Pick).

Blocajele suprahepatice sînt o cauză mai rară de hipertensiune portală la copil: sindromul Budd-Chiari şi boala venoocluzivă.

Splenomegaliile din bolile de „tezaurizare" (stocaj)

Manifestările clinice cele mai importante ale acestui grup de boli sînt date de suferinţa sistemului nervos, a scheletului şi a unor viscere. Căutarea unor anomalii leucocitare, a celulelor medulare de „supraîncărcare" sînt etape importante de diagnostic.

Boala Gaucher

Acumularea de cerebrozide este secundară deficitului în glucosyl-ceramidhidroxilază.

Forma clinică a sugarului şi copilului mic (pînă la 2 ani) se caracterizează prin: hepatomegalie-splenomegalie din ce în ce mai accentuată şi o suferinţă neurologică severă, pînă la decerebrare, moartea survenind în cîteva luni de la conturarea primelor semne.

Forma fără suferinţă neurologică a copilului mare se caracterizează printr-o splenomegalie voluminoasă, care poate ocupa în final tot abdomenul, fiind prezente şi semne de hipersplenism. Alte localizări: osoase, pulmonare, ganglionare.

Diagnosticul se bazează pe evidenţierea celulelor Gaucher în medulogramă: talia 80—100 microni, nucleu mic, periferic, citoplasma este voluminoasă, cu aspect lamelar. Din păcate celula nu este patognomonică, pentru că poate fi găsită şi în leucemiile mieloide cronice sau în talasemiile majore.

Boala Niemann-Pick

Deficitul în sfingomielinază duce la acumularea de sfingomielină în ţesuturi.

Forma infantilă a bolii asociază o importantă hepatosplenomegalie, o pigmentaţie brună a tegumentelor, tulburări neurologice cu hipertonie, regresiune psihomotrică, o pată roşie cireşie la fundul de ochi, la jumătate din cazuri. Evoluţia este mortală în 2—3 ani.

Formele clinice ale copilului mai mare nu au manifestări neurologice. Splenomegalia este elementul clinic esenţial, însoţită de hipersplenism.

În sînge se găsesc limfocite vacuolate, iar în măduvă, celula Pick, o celulă mare în a cărei citoplasmă există „picături" de grăsime, dînd celulei aspect spumos.

Scanned with OKEN Scanner

Boala Landing (gangliosidoza cu GM_1)

Boala se datorează unui deficit în beta-galactozidază.

Debutul bolii este precoce, iar evoluția extrem de rapidă. La hepato-splenomegalie se asociază tulburări neurologice cu deteriorare intelectuală, un dismorfism facial (sugerînd boala Hurler), anomalii scheletice, o pată roșie-cireșie la fundul de ochi, aproximativ la 1/2 din bolnavi. În sînge, se găsesc limfocite cu vacuole sau cu anomalie Alder. În măduvă, se evidențiază celule Pick, dar într-un număr mai mic decît în boala Niemann-Pick.

Boala Tangier

Absența de alfa-lipoproteine este caracterizată clinic de o splenomegalie, adenopatie și mai ales de o hipertrofie accentuată a amigdalelor, a căror culoare roșie-portocalie este foarte caracteristică.

Boala Wolman

Această afecțiune este secundară acumulării în țesuturi de colesterol și trigliceride. Hepato-splenomegalia enormă, apare precoce, o anomalie caracteristică fiind calcifierea și „lățirea" corticosuprarenalelor. În sînge se găsesc numeroase limfocite cu vacuole. Celulele de „supraîncărcare" sînt asemănătoare celulelor Pick și sînt evidențiabile în măduvă.

Hiperlipemia esențială sau hipertrigliceridemie

Splenomegalia este un semn obișnuit (tezaurizare secundară), asociat cu xantoame tuberoase, crize dureroase abdominale, lactescența serului, retina lipemică. Biochimic se constată creșterea masivă a lipidelor în sînge, predominînd trigliceridele.

Mucopolizaharidozele

Prototipul este boala Hurler, cu debut „clinic" manifestat în jurul vîrstei de 2 ani: dismorfism facial, trăsături grosolane — grotești, cap mare, cifoză lombară, encefalopatie, retard statural, frecvent surditate. Căutarea celulelor Gasser în sînge, a celulelor Buhot, plasmocite cu vacuole în măduvă, granulațiile lui Alder în limfocite, permit diagnosticul de suspiciune, acesta fiind dovedit de nivelul mucopolizaharidelor excretate în urină. Splenomegalia caracterizează boala Hurler, boala Hunter, boala Moroteaux-Lamy, dar nu și boala Morquio, boala Sanfilippo, boala Scheie.

Splenomegalia din amiloidoză

Hipertrofia splenică este foarte frecventă în amiloidozele secundare, în care „supraîncărcarea" este în primul rînd renală și hepatică. Acest tip de amiloidoză este azi foarte rară. Amiloidaza primară este posibilă la copil, diagnosticul bazîndu-se pe evidențierea unei substanțe amiloide la nivelul ficatului și mucoasei digestive, prin biopsie.

Scanned with OKEN Scanner

Splenomegaliile din cursul bolilor generale

Splenomegalia poate constitui un simptom „secundar" în cursul unor boli generale. Astfel, în lupusul eritematos sistemic splenomegalia și adenopatia sînt obișnuite, spre deosebire de sclerodermie sau dermatomiozita în care splenomegalia nu este un simptom al bolii. În cursul artritei reumatoide juvenile la copil, splenomegalia, uneori prezentă, se încadrează într-un tablou articular dureros cu erupții, fugace, adenopatie, iridociclită alte manifestări viscerale. Existența unei splenomegalii cu neutropenie (sindrom Felty), bine individualizată la adult, este rară la copil.

Splenomegalia caracterizează forma generalizată a sarcoidozei Besnier-Boeck-Schaumann, dar boala este o raritate în pediatrie.

Splenomegaliile izolate

Se poate întîmpla ca examenul clinic să nu permită decelarea altor simptome însoțitoare. Se vorbește atunci de splenomegalie „izolată", fapt ce pretinde atente investigații de laborator.

Scintigrafia arată, pe lîngă modificările de volum ale splinei, dacă este vorba de o imagine omogenă sau nu. În fața unei imagini chistice, punctionarea splinei este contraindicație absolută (!). Examinarea se completează cu ecografia.

Intervenția chirurgicală va preciza de fapt, dacă este vorba de un chist adevărat al splinei (endotelial sau dermoid) sau de un pseudochist, de o tumoare benignă sau de o splină hemoragică posttraumatică. Chistul hidatic al splinei este o localizare rară a bolii, în caz de suspiciune avînd importanță următoarele elemente: noțiunea de contaminare, eozinofilia, reacția Cassoni pozitivă, calcifieri (la examenul radiologic). În același timp, trebuie precizat că aceste elemente pot lipsi, caz în care, diagnosticul se poate dovedi numai chirurgical.

Hemangioamele sînt „opacifiate" la arteriografie. Ele pot evolua cu trombocitopenie prin sechestrarea trombocitelor la nivelul „tumorii" sau în cadrul unei coagulări intravasculare localizate, așa cum se întîmplă în sindromul Kasabach-Merritt.

Puncția splenică nu se practică decît după îndepărtarea suspiciunii unei tumori chistice sau al unui angiom și numai după ce s-a verificat că hemostaza este normală. Frotiul poate pune în evidență celule anormale, celule Sternberg, celule distrofice, celule de „supraîncărcare", celulele epitelioide, celule gigante.

Splenoportografia și arteriografia selectivă sînt necesare în cazul în care se suspectează o hipertensiune portală, dar varicele esofagiene nu au fost vizibile.

Rămîn rare situațiile în care diagnosticul nu se poate susține prin nici una din metodele comentate. În acest caz, se recomandă, dacă copilul a împlinit vîrsta de 5 ani, efectuarea splenectomiei și studiul histologic al splinei, care poate arăta o tumoare benignă, o localizare splenică a unei boli mai rare sau o inflamație nespecifică a acesteia, diagnosticul rămînînd tot o incertitudine etiologică.

Scanned with OKEN Scanner

Splenomegalia la nou-născut

Descoperirea la examenul obiectiv al unei splenomegalii la nou-născut se înscrie în mod obișnuit într-un tablou clinic grav cu icter, erupție purpurică, hepatomegalie, semne neurologice diverse.

Principalele etiologii pot fi sistematizate astfel:

Infecțioase:

- septicemiile cu germeni gram negativi, mai rar gram pozitivi;
- toxoplasmoza congenitală;
- citomegaloviroza;
- rubeola;
- listerioza;
- hepatita;
- luesul congenital.

Hemolitice: incompatibilitatea sanguină feto-maternă;

Hematologice: leucemie acută congenitală; debutul precoce al unor anemii hemolitice congenitale.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL VI

PRECIZĂRI ÎN PATOLOGIA BILIARĂ A COPILULUI

I. Examenul clinic

În mod normal, căile biliare extrahepatice nu sînt perceptibile la palpare. Zona de proiecție a veziculei biliare pe peretele abdominal anterior este situată la joncțiunea marginii externe a mușchiului marele drept abdominal și rebordul costal drept. De fapt, în mod normal există importante variații a localizării veziculei. Dacă ficatul este ptozat sau în caz de hepatomegalie, vezicula biliară nu se mai proiectează așa cum s-a afirmat anterior.

În mod obișnuit, la copiii sănătoși, „apăsarea" veziculei biliare prin palpare nu este dureroasă. În caz de inflamație (colecistite), compresiunea veziculei biliare este foarte clar dureroasă și frecvent este prezent semnul lui Murphy: asocierea la durere a „blocajului" actului inspirator.

Durerile provocate la palparea veziculei sînt deseori dificil de diferențiat de durerile de origine gastrică, ale colonului, pancreatică, renală și mai ales hepatică, în aceasta din urmă lipsind blocajul inspirației.

Dacă vezicula este mărită de volum, ea poate fi palpabilă sub forma unei formațiuni mai mult sau mai puțin rotundă sau ovalară, de mărime variabilă, mată la percuție, mai bine percepîndu-se la palpare polul inferior. Această formațiune este mobilizabilă în poziție lateral. Diagnosticul de vezicule biliară mărită de volum este adeseori dificil de „făcut" la copil, deci se poate (frecvent!) ca o vezicule biliară mărită de volum să nu fie clinic percepută. Pe de altă parte, o vezicule mărită de volum poate fi confundată la examenul obiectiv cu o tumoare a rinichiului drept, a unghiului drept al colonului, a pancreasului (rar) și mai ales a ficatului, în final laparoscopia fiind metoda care ferește de toate aceste erori diagnostice.

Vezicula biliară mărită de volum poate traduce:

1. Chist de veziculă sau coledoc;

2. Hidrocolecist, uneori pe fond malformativ (veziculă septată) sau un calcul în cistic, frecvent la bolnavii alimentați parenteral pe termen lung;

Scanned with OKEN Scanner

3. Piocolecist, datorat sau favorizat de un fond malformativ, cu jenă în evacuare sau de un calcul în cistic. Colecistita acută necalculoasă la copil este rară, dar posibilă. Ea poate apare în leptospiroză, în boala Kawasaki, alte etiologii importante fiind streptococii (grup A și B) și germenii Gram negativi, în special Salmonella (!) și Escherichia Coli. Infestația parazitară cu Ascaris sau Giardia lamblia (chiar la sugar sau copilul de vîrstă mică) pot constitui alți factori etiologici.

4. Vezicula de colestază, secundară unei obstrucții neoplazice de vecinătate sau unui calcul;

5. Litiază veziculară, rară la copil, dar posibilă;

6. Extrem de rar, tumoare malignă cu această localizare.

Cele trei mari sindroame din patologia biliară sînt: durerea biliară, angiocolita, colestaza.

Durerea biliară (colica biliară)

Colica biliară este dată de o distensie acută a căilor biliare, în primul rînd a coledocului. Nu există diferență între topografia durerilor provocate de distensia căii biliare principale și de a veziculei biliare. Se pare că durerile din hipocondrul drept sînt, în parte sau în totalitate, de origine peritoneală, respectiv martore ale unei inflamații peritoneale în raport cu o colecistită. Alte cauze ar fi dischineziile bilioduodenale, frecvent în cadrul unei spasmofilii viscerale cu manifestări dureroase și dispeptice de tip biliar, urmate de litiază biliară, parazitoze (distomatoză, lambliază, ascaridoză, hidatidoză), hemobilie posttraumatică, rareori cancere de căi biliare, hepatitele (jenă dureroasă), abcesul hepatic, hemocromatoza.

Colica hepatică este o urgență medico-chirurgicală și în pediatrie.

Ea necesită un diagnostic și un tratament antialgic de urgență; poate avea semnificația unei litiaze biliare, a unei hemoglobinopatii, a unei angiocolite, colecistite sau pancreatite, stări care pretind un tratament medico-chirurgical rapid; poate fi martorul unei insuficiențe biliare într-o septicemie gravă cu bacili Gram negativi, îndeosebi cînd există și elementul obstrucție biliară.

Cînd bolnavul permite colaborarea ca vîrstă, el reclamă durere vie în hipocondrul drept sau în epigastru și precizează, ca și adultul, iradiațiile posterioare (în hemicentură) și scapular drept, ca și inhibiția inspirației profunde la exacerbarea spontană a durerii sau prin palparea hipocondrului drept.

Examenul clinic caută fie o apărare, fie o tumefacție în hipocondrul drept, însoțite sau nu de încetinirea tranzitului și de vărsături postalimentare sau biliare.

Auscultația și percuția elimină un focar pulmonar sau o pleurezie a bazei drepte, o cardiopatie congenitală sau cîștigată decompensată, o pericardită în care durerea poate fi, de asemenea, exagerată de inspirație. Trebuie efectuat un diagnostic diferențial atent cu o colică nefretică dreaptă (capcană diagnostică), cu apendicita (extrem de rar durerea este colicativă), cu un ulcer hiperalgic, cu o durere de origine intestinală (colon) sau cu durere de origine pancreatică (în bară).

Scanned with OKEN Scanner

Dacă criza durează mai multe ore, în momentul consultului, se poate constata o subfebră, un subicter, dar aceste două elemente sînt fugace, inconstante.

Pe acest fond, însă pot apare elemente de mare gravitate:

Extremităţile reci, marmorate, febra superioară la 38°, frisoane, tahicardie, oligurie, hipotermie, agitaţie, hipersudoraţie, dispnee, tensiune arterială în scădere, apoi prăbuşită, pot fi martorele unei septicemii cu şoc-colaps;

Apărarea în hipocondrul drept, vărsăturile abundente, ocluzia, apoi contractura cu durere în fundul de sac Douglas susţin peritonita;

Durerile epigastrice intense, transfixiante pînă în spate, pot pune problema unui ulcer penetrant sau a unei pancreatite, mai ales dacă durerea are şi caracter „în bară";

Apariţia icterului ridică probleme de diagnostic pozitiv şi diferenţial ale icterului obstructiv.

R. Laplanc (1985) sistematizează cele mai importante cauze „organice" ale durerilor abdominale la copil, recunoscînd durerea biliară şi aşezînd-o în drepturi, astfel:

- Digestive:

Ulcere gastro-duodenale, gastrite (diagnostic radiologic, *fibroscopic*);

Hidrocolecist, colecistite, litiază veziculară, pancreatită (palpaţie, ecotomografie);

Colite sau ileocolite inflamatorii specifice (yersinioză, tuberculoză) *sau nespecifice, tip rectocolită hemoragică sau boala Crohn* (viteza de sedimentare, sînge şi puroi în scaun, rectoscopic sau colonoscopic);

Polipi intestinali, tumori (limfoame);

Stenoze incomplete sau volvulus intermitent (tranzit al intestinului subţire);

Parazitoze digestive: lambliaza (căutare directă, imunologic);

- Genito-urinare:

Hidronefroză şi litiază (ecotomografie, urografie intravenoasă);

Infecţie urinară, pielonefrită (examen citobacteriologic al urinii);

Dureri genitale pre- sau postpubertare la fete (dureri premenstruale, hematocolpos, chist de ovar);

- Generale:

Boala periodică (etnie, viteza de sedimentare);

Microtromboze abdominale din drepanacitoză (etnie, hemoglobine S);

Saturnism şi porfirinurie (studiu chimic);

Hipertensiune arterială acută recidivantă (tensiune arterială în criză, căutarea cauzei);

- Neurologice:

Hipertensiune intracraniană din tumorile cerebrale (scanner);

Epilepsie abdominală (clinică, EEG).

Scanned with OKEN Scanner

Angiocolita

Sub acest termen se înțelege infecția microbiană a căii biliare principale cu propagare pe căile mici.

Angiocolita se produce la sugar și copil în decursul septicemiilor, în special cu germeni Gram negativi, în mod deosebit cu Salmonella, Escherichia coli. În rest, angiocolita survine ori de cîte ori există un obstacol pe calea biliară principală și mai cu seamă dacă *obstacolul este intermitent (!)*, în: litiaza căii biliare principale, stenoză traumatică, colangită sclerozantă, tumori benigne, Angiocolita poate complica unele parazitoze ale căilor biliare, în mod deosebit distomatoza sau ampulomul vaterian.

Manifestarea principală este reprezentată de accese febrile cu frison, dar intensitatea acestora variază de la un bolnav la altul. Între accese, temperatura este normală sau moderat crescută, iar ritmul acceselor este foarte variabil de la un bolnav la altul.

Angiocolita se poate asocia la alte două manifestări clinice determinate de obstrucția căii biliare principale: durerea biliară și colestaza. Frecvent și caracteristic se observă: durere biliară, urmată de accesul angiocolitic și, în sfîrșit de icter, această secvență întinzîndu-se pe una-trei zile.

Angiocolita, indiferent de cauza ei, se poate însoți adesea (se poate reține *constant*) cu septicemie, după cum un alt focar septic poate duce la angiocolită. Hemoculturile, efectuate în momentele de accese febrile dar și între, permit confirmarea diagnosticului de septicemie cu izolarea agentului etiologic și testarea sensibilității la antibiotice. Angiocolita cu septicemie poate duce la localizări infecțioase extrahepatice, cu deosebire pulmonare și cerebrale. Septicemia se poate complica cu șoc-colaps și insuficiență renală acută.

Angiocolita poate sta la baza unor complicații de vecinătate. Astfel, poate să apară o flebită portală, abces sau abcese hepatice numeroase și de talie mică.

Colestaza

Toate obstacolele pe calea biliară principală pot evident să stea la originea unei colestaze. Colestaza este, în general, icterică, dar ea poate fi și anicterică (vezi semiologia hepatică la copil).

II. Examenul radiologic

Pe *radiografia simplă* se pot vedea imagini de calcul în veziculă sau, excepțional, în calea biliară principală. Imaginile radioopace sugerînd calculii veziculari trebuie diferențiate, în primul rînd, de calculii reno-bazineto-ureterali. Din păcate, cea mai mare parte dintre calculi nu sînt vizibili din cauza încărcării nule sau foarte slabe cu calciu a calculilor.

Tomodensiometria și ecotomografia permit detectarea unei eventuale dilatații a căilor biliare intrahepatice și a volumului veziculei biliare, rareori făcînd aprecieri asupra căii biliare principale și asupra unor posibili calculi.

Radiografia după opacifierea stomacului și duodenului dă unele informații. Astfel, pe D_I se constată amprenta normală a veziculei biliare. Cînd

Scanned with OKEN Scanner

amprenta este foarte pronunțată traduce o veziculă mare sau foarte inconstant un coledoc dilatat. Foarte rar la copil, studiul marginii interne la nivel de D_{II} poate furniza informații asupra ampulei lui Vater, modificările acestei regiuni fiind caracteristice unui cancer al ampulei; în cazul fistulei bilio-digestive, bariul poate reflua în căile biliare.

Colecistografia pe cale orală. Produsele utilizate în general pentru această investigație sînt acidul iodoalphionic și acidul iodopanoic, administrate per os, absorbite în intestin, captate de către hepatocite și eliminate în căile biliare, procesul fiind lent, astfel că opacifierea satisfăcătoare (colecistografia) se obține cam la 12 ore după ingestie. Dacă se administrează prînzul Boyden se pot face aprecieri asupra contracției veziculei biliare, asupra opacifierii cisticului și coledocului.

Absența opacifierii veziculei biliare poate avea cauze multiple:

— Produsul a fost vărsat de către copil sau neabsorbit din cauza unei malabsorbții, eventual a unei diarei motrice sau nu a fost eliminat din cauza unei insuficiențe hepatice ori a obstrucției căii biliare principale. În consecință, în cazul unui icter cu bilirubină conjugată, este în general imposibil să se obțină o opacifiere a veziculei;

— Produsul nu pătrunde în veziculă, din cauza unei obstrucții pe cistic sau nu se poate concentra în vezicula biliară din cauza unei colecistite cronice litiazice.

— Posibile incidente și accidente ale metodei: vărsături, diaree, creștere moderată și tranzitorie a bilirubinei neconjugate. Accidentele cele mai grave, dar excepționale sînt insuficiența renală acută și șocul anafilactic (!).

Colangiografia intravenoasă utilizează derivați ai acidului N.N'adipyl-diamino-triiodo-benzoic, introduși pe cale venoasă, captați de hepatocite și eliminați rapid prin bilă, astfel ca la 10—20 minute dau informații asupra căilor biliare intrahepatice și la 60—120 minute, după injecție, asupra cisticului și colecistului. Absența opacifierii este dată de un defect al eliminării produsului, fie din cauza unei insuficiențe hepatice, fie din cauza unei obstrucții biliare. Practic, la un copil icteric (peste 3 mg%) nu există șansa obținerii unei colangio-colecistografii. În acest caz, se poate recurge la o perfuzie continuă a produsului, timp de 12—24 ore. Cînd produsul nu este eliminat (sau total nesatisfăcător) prin bilă, el este excretat pe cale renală, obținîndu-se imaginea unei veritabile urografii. Injecția intravenoasă a produsului provoacă adesea un bufeu de căldură, cîteva vărsături. Au fost semnalate accidente de intoleranță la iod: hipotensiune arterială, edem Quincke, eritem, șoc anafilactic, astfel încît testarea anterioară a pacientului la iod și administrarea profilactică a hemisuccinatului de hidrocortizon le considerăm obligatorii (!).

Opacifierea directă a căilor biliare. În pediatrie se practică colangiografia peroperatorie, spre deosebire de adult și copilul adolescent la care se poate recurge și la colangiografia transparietală, eventual la colangiografia retrogradă cu cateterizarea papilei în cursul unei duodenoscopii.

Arteriografia hepatică permite repararea arterei cistice și a ramurilor sale care pot fi împinse și îngustate de către o veziculă mare.

Scanned with OKEN Scanner

III. Laparoscopia

În caz de dubiu diagnostic, se practică laparoscopia.

IV. Duodenoscopia

Dă relații asupra stării porțiunii terminale a căii biliare principale, papila, metodă folosită în Clinica Pediatrie II Cluj de 15 ani cu endoscopul tip ACMI, uz infantil.

V. Explorarea funcțională

Unele teste de explorare funcțională hepatică, mai precis testele ce relevă o colestază, sînt anormale în caz de obstacol pe calea biliară principală. Un obstacol complet duce la anomalii biologice ce caracterizează colestaza icterică. Un obstacol incomplet poate duce numai la o accentuare a fosfatazei alcaline și la o diminuare a eliminării BSP.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL VII

AFECŢIUNI HEPATICE ACUTE ŞI CRONICE LA COPIL

VII.1. *HEPATITELE COPILULUI*

Cadrul nosologic al hepatitei cronice

Termenul de hepatită cronică (HC) necesită în continuare unele clarificări, deşi în prezent, după ani de cercetări, acest concept patologic este destul de bine conturat.

O boală „cronică" reprezintă un complex de evenimente patologice care evoluează îndelungat, fără să existe totdeauna posibilitatea limitării exacte în timp, mai ales la copil, unde simptomatologia completă, concludentă sau alertantă pentru aparţinători este relativ rară. După diferiţi autori, boala cronică este aceea care evoluează peste 10 săptămîni, 6—7—8 luni sau un an, ceea ce este greu de apreciat în hepatita cronică, deoarece debutul bolii este, adeseori, cu totul imprecis şi vag conturat.

Termenul de „hepatită" înseamnă „inflamaţie hepatică" ceea ce este destul de imprecis. El se foloseşte pentru boala hepatică însoţită de reacţie inflamatorie cronică sau recurentă, localizată cel mai adesea în şi în jurul tractului portal, cu sau fără necroză hepatocitară, de grade variate şi cu „colaps lobular". Boala evoluează sau nu spre ciroză.

Un grup internaţional de anatomopatologi (De Groote şi colab.) au propus, în 1976, separarea hepatitei cronice de ciroză care este şi astăzi ambiguă. „Fogarty International Commision" a propus următoarea definiţie pentru hepatita cronică activă: „o leziune inflamatorie continuă a ficatului cu potenţial de evoluţie sever, inclusiv spre ciroză, deci de a continua nemodificată sau de a retroceda (spontan sau postterapeutic)".

Orice clasificare a hepatitei cronice are intenţia de a clarifica elementele fundamentale ale bolii şi de a aprecia severitatea ei în vederea unui diagnostic exact şi a unei terapii corespunzătoare.

Există două grupe de criterii care trebuie să fie luate în considerare în clasificarea hepatitei cronice: morfologice şi clinico-biologice. Dacă prima grupă cuprinde elementele macroscopice şi microscopice, deosebit de importante şi la copil, a doua grupă, reprezentată în special de modificările funcţional-biochimice şi imunologice, este şi ea deosebit de impor-

Scanned with OKEN Scanner

tant de precizat și încadrat la vîrsta copilăriei, cînd abordarea laparoscopică și histopatologică este mai problematică.

Hepatita cronică a început să fie presupusă în deceniul al 3-lea al secolului XX de hepatologii germani Kalk și Stroebe și mai bine conturată de studiile grupului lui Barker efectuate la soldați cu sechele ale hepatitei acute. Este momentul în care a început diferențierea hepatitei cronice de hepatita acută și de ciroză, hepatita cronică fiind sugerată ca o punte de legătură între aceste două stări morbide. Grupul lui De Groote a făcut clasificarea morfologică a hepatitei cronice ținînd seama de fenomenele care au loc în spațiul port. Inflamația portală care nu depășește placa limitantă și coexistă cu un parenchim intact, constituie așa-numita hepatită cronică persistentă (HCP). Penetrarea celulelor inflamatorii din spațiul port în parenchim, străbătînd placa limitantă, constituie marca hepatitei cronice agresive (HCA). Ulterior, termenul de „piece meal necrosis" a fost introdus de Popper și colab. pentru aceste fenomene periportale. Împreună cu invazia parenchimului, în ariile înconjurătoare se poate observa necroza focală. După amploarea modificărilor amintite, hepatita cronică agresivă a fost împărțită în „moderată și severă". Distincția dintre cele două forme de hepatită cronică, persistentă și agresivă, cît și între cele două subtipuri de hepatită cronică agresivă, nu este netă, motiv pentru care clasificarea trebuie folosită mai degrabă ca un ghid orientativ.

Clasificarea hepatitelor cronice continuă să se bazeze pe criterii morfologice, deși datele clinice, biochimice și imunologice sînt deosebit de importante pentru diagnostic.

Caracterele histologice principale ale hepatitei cronice persistente:

Hepatita cronică persistentă (forma comună):

— inflamație portală fără necroză periportală

Hepatita cronică persistentă lobulară:

— inflamație periportală cu necroze mici, diseminate intralobular.

Hepatita cronică septală:

— Inflamație portală cu septuri fibroase, mici, intralobulare.

Hepatita cronică persistentă se caracterizează prin inflamație portală, fără necroză periportală, cu fibroză puțină sau deloc și cu păstrarea deplină a arhitecturii lobulare hepatice. Spațiile porte sînt fie normale, fie cu dimensiuni moderat crescute și conțin infiltrate limfoplasmocitare. Leziunile lobulare sînt minime și fără semnificație diagnostică.

În lobuli, se pot găsi rare celule inflamatorii cu focare mici de necroză hepatocitară. De asemenea, fibroza este în cantitate mică nesemnificativă, dispusă în spațiile porte și mai puțin intralobulare.

Aspectul histologic al hepatitei cronice persistente ridică probleme de diagnostic diferențial cu cel al perioadei de consolidare și de vindecare histologică a hepatitei acute. Este necesar să avem în vedere factorul timp și să fie considerată trecerea în stadiul cronic după 6—8 luni de la episodul acut.

Hepatita cronică persistentă, cu inflamație portală accentuată, poate fi mai greu de diferențiat de hepatita cronică agresivă cu inflamație și necroză periportală minimă. Cu alte cuvinte, se pot întîlni cazuri limită, în care nu există o linie tranșantă de separare, la un moment dat, moment în care soluționarea este rezolvată de aspectul bioumoral.

Scanned with OKEN Scanner

Caracterele histologice principale ale hepatitei cronice agresive:

Hepatita cronică moderat agresivă:
— Inflamație portală și periportală limitată
— Necroză periportală limitată
— Fibroza portală și periportală moderată
— Uneori septuri fibroase intralobulare și punți necrotice porto-portale
— Arhitectura lobulară păstrată

Hepatita cronică intens agresivă:
— Inflamație portală și periportală întinsă
— Necroză periportală și intralobulară întinsă
— Fibroza portală, periportală și intralobulară accentuată
— Uneori necroza în punte ce unește structurile vasculare
— Leziuni ale canaliculelor biliare
— Dezorganizarea arhitecturii lobulare este posibilă, uneori accentuată (forme cirogene).

Criteriile histologice de valoare prognostică în hepatita cronică agresivă sînt:
— Gradul de extindere intralobulară a inflamației și necrozei hepatocitare;
— Prezența necrozelor în punte și a septurilor conjunctive;
— Prezența leziunilor canalelor biliare;
— Gradul de remaniere a arhitecturii lobulare.

Mulți autori au preferat clasificarea în hepatită cronică persistentă și hepatită cronică activă (HCA), deoarece este oarecum mai simplă, avînd doar două gradații, dar în același timp mai vagă. Pe de altă parte, „activitatea" este descrisă în bună parte în corelație cu testele funcționale hepatice (transaminazele ce depășesc de 5—10 ori valoarea normală, sindrom hepatopriv prezent, sindromul de activare mezenchimală accentuat) și frecvența ca și intensitatea perturbărilor imunologice. Tabloul clinic este mai expresiv și frecvent întîlnit, dar deseori devine evident doar în stadiile avansate de boală. Cel mai frecvent este prezent sindromul dispeptic, astenic, hepatomegalia dură fiind însoțită, în 50% din cazuri, de splenomegalie, rareori asocieri cu alte manifestări de boală imună.

La Clinica Mayo (Baggenstoss și colab., 1972) s-a propus termenul de „boală cronică activă a ficatului" (BCAF) în contrast cu cea „inactivă" ce caracterizează hepatita cronică persistentă. Autorii definesc 6 grupuri de BCAF, neexcluzînd ciroza din clasificarea lor. Cînd necroza este confluentă se preferă termenul introdus de Klatskin în 1958 „hepatită subacută cu necroză în punte". Cînd necroza este mai pronunțată și acompaniată de o puternică reacție inflamatorie, se preferă termenul de „hepatită subacută cu necroză multilobulară". În 1975, comitetul Fogarty a recomandat termenul de hepatită cronică activă pe care l-a difuzat în subgrupe după prezența sau absența cirozei. Hepatita cronică persistentă a supraviețuit criticilor de nomenclatură, iar cuvîntul „agresiv" s-a păstrat doar pentru aspectul histologic.

Popper și Schaffner (1971) au elaborat o clasificare, utilizînd cuvinte descriptive. Hepatita „lobulară", acută sau cronică, se referă la necroza

Scanned with OKEN Scanner

localizată în lobul. Hepatita „portală" prezintă celule inflamatorii în spațiul port, care pot să se acompanieze de necroză lobulară. Cînd leziunile inflamatorii depășesc placa limitantă se poate vorbi de hepatită „peri-portală".

Tabelul 8

Relația dintre aspectul histologic, clinic și etiologic al hepatitei (De Groote, 1976)

Tipul hepatitei	Clinic	Etiologic
1. Acută lobulară	Hepatită acută	Virală, toxică
2. Lobulară acută + periportală	Hepatită acută cu posibilă trecere spre cronicizare	Virală și medicamentoasă
3. Cronică periportală	Hepatită cronică activă (agresivă)	Boală autoimună, persistența virusului, toxicitate cronică
4. Cronică portală	Hepatită cronică persistentă	Toxicitate cronică, persistența virusului. Reacție autoimună nespecifică?
5. Necroză „în punți" (confluentă)	Hepatită subacută (mai activă decît tipul 3)	Boală autoimună, persistența virusului

Formele 3 și 5 pot exista cu transformare cirotică nodulară.
Forma 4 este similară cu reacția hepatică nespecifică.

Este întotdeauna dificil de a introduce într-o clasificare modificările biologice, cum sînt testele funcționale hepatice. În cele mai multe publicații, diagnosticul histologic este utilizat pentru încadrarea de bază, iar testele funcționale sînt folosite doar pentru evaluarea activității și prognosticului bolii.

Grupul de la Clinica Mayo (Geal și colab., 1968) definesc activitatea hepatitei cronice cînd transaminazele serice cresc de 10 ori, sau numai de 5 ori, dar cu dublarea gamaglobulinelor, criteriu și azi foarte mult apreciat. Diferiți autori apreciază hipergamaglobulinemia ca un criteriu de progresivitate (mai ales la copil), dar fără îndoială neabsolutizat. Schumacher a observat o creștere a gamaglobulinelor la 50% la bolnavii etichetați histologic ca avînd hepatită cronică persistentă și la 89% ca avînd hepatită cronică agresivă. Alții recunosc că nivelul anticorpilor tisulari este mai mare la bolnavii cu forme active de hepatită cronică. Berg și Brandt (1974) din 425 de bolnavi au separat un grup de 49% pozitivi pentru anticorpi și toți pozitivi pentru antigenul hepatitei B (AgHBs). Un alt grup, cu numai 14% pozitivitate a anticorpilor și negativitate pentru AgHBs și un al treilea grup, 21%, negativ pentru ambele. Prezența acestor anticorpi tisulari poate exprima existența unor fenomene imunopatologice mai pronunțate, responsabile de necroza continuă a grupului al doilea, deși acești anticorpi nespecifici nu sînt considerați ei înșiși ca fiind cauza cronicizării.

Scanned with OKEN Scanner

O altă clasificare este aceea în funcție de prezența sau absența AgHBs (De Groote, 1976), parametrii corelativi. În cazurile mai puțin active de hepatită cronică agresivă se constată un procent mai mare de AgHBs: 51% în sînge și 61% în ficat. AgHBs este mai puțin frecventă în hepatita cronică persistentă. În tabelul 5 este prezentată corelația mai multor factori folosiți în clasificarea hepatitei cronice.

După prezența și distribuția antigenului HBs și antigenului HBc în ficat s-au propus patru tipuri de hepatită cronică (Bianchi și Gudat, 1975):

Tipul 1 („tipul imunosupresiv") cu predominanța antigenului HBc în nucleu, este întîlnit la bolnavi cu hepatită cronică tratată cu imunosupresive sau la cei cu potențial imun scăzut.

Tipul 2 („tipul eliminare") este constatat în stadiul acut al hepatitei cu rari constituenți antigenici în celulele hepatice.

Tipul 3 („agresiv sau echivalent") se întîlnește în hepatita cronică agresivă: antigenul HBs se constată în celule și pe membrane, antigenul HBc în nucleu.

Tipul 4 (tipul „purtător") este caracterizat prin impregnația masivă a hepatocitelor cu antigen HBs, concomitent cu foarte puțin antigen HBc în nucleu.

Tabelul 9

Corelarea unor factori ai clasificării hepatitei cronice
(De Groote, 1976)

Clinic	Macroscopic	Microscopic	Teste funcționale hepatice	Anticorpi tisulari	Fenomen LE	AgHB	Tipul
HCP	Hepatomegalie cu aspect palid	HP	0—±	0	0	±40%	3—4
HCA	Suprafața denivelată, culoare roșie	HPP	±—++	+	±	±65%	3
	Suprafața profund denivelată, aspect roșu, granular	HPP +/ punți	++— +++	++	+	±10%	3

HCP =hepatită cronică persistentă
HCA =hepatită cronică activa
HP =hepatită portală
HPP =hepatită periportală.

La noi în țară, Fodor și colab., în monografia din 1970 dedicată hepatitelor cronice, fac o clasificare etiologică a hepatitei cronice astfel:

1. Hepatita cronică posthepatică virală;

Scanned with OKEN Scanner

2. Hepatita cronică de altă etiologie: în infecţii virale, microbiene şi parazitare, hepatite toxice, medicamentoase şi prin carenţe alimentare.

Aceiaşi autori fac o clasificare clinico-evolutivă a hepatitei cronice în: hepatită cronică activă, progresivă şi stabilizată.

Nicolaescu (1984) grupează hepatita cronică pe criteriu etiologic:

1. Hepatite cronice virale, cele mai frecvente, care urmează episodului acut de cele mai multe ori nesesizabil şi se etichetează astfel cu ajutorul markerilor virusurilor B şi non-A non-B. În această grupă se disting hepatita cronică persistentă şi hepatita cronică activă, pe baza criteriului morfologic. Prima este echivalentă cu hepatita cronică stabilizată sau inactivă iar cealaltă cu hepatita cronică agresivă sau progresivă.

2. Hepatite cronice toxice, reprezentate de hepatita alcoolică şi noxe industriale. Aici sînt cuprinse şi hepatitele cronice iatrogene (medicamentoase), prezente şi la copil.

3. Hepatitele cronice reactive, care se diferenţiază greu de hepatitele cronice menţionate mai sus, sînt acelea care apar în decursul unor boli cronice infecţioase, din boli digestive şi „criptogenetice".

4. Hepatitele cronice autoimune constituie o entitate distinctă prin existenţa unor caractere clinico-morfologice-biologice particulare.

În urmă cu 40 de ani, cadrul nosologic al hepatitei cronice nu a fost cunoscut. Începînd din 1953, Fodor şi Gavrilescu au încercat să contureze clinico-morfologic şi etiopatogenetic hepatita cronică, definind-o ca un proces inflamator hepatitic parenchimatos şi mezenchimal însoţit de alterări funcţional-biochimice. De atunci, observaţiile de hepatită cronică s-au înmulţit şi contribuţiile de la noi din ţară sînt numeroase, dar trebuie precizat că simpozioanele de la Sinaia 1959 şi Bucureşti 1962 au avut loc cu mult înainte de a fi sesizată importanţa problemei în alte părţi.

În urmă cu 20 de ani, s-a acceptat unanim clasificarea hepatitei cronice după criteriul morfologic adoptat de IASL (Asociaţia Internaţională de Studiu al Ficatului): hepatita cronică persistentă şi hepatita cronică activă, clasificare adoptată şi în patologia pediatrică. Obligativitatea criteriului morfologic, implicit a biopsiei hepatice, devine astfel incontestabilă, îndeosebi pentru cercetarea ştiinţifică, elucidarea unei nepotriviri clinico-funcţionale etc.

Datele histopatologice sînt utile doar pentru momentul actual, avînd un oarecare grad de previzibilitate, dar greu de obţinut la copil, şi insuficiente pentru o încadrare judicioasă a hepatitei cronice cu pretenţia de a satisface necesităţile clinice, evolutive şi terapeutice.

De aceea pentru un caz clinic individual, examenul histopatologic se completează totdeauna cu numeroase explorări paraclinice în cea mai mare parte standardizate de Asociaţia Internaţională pentru Studiul Ficatului. Astăzi aportul explorărilor funcţional-biochimice şi imunologice este evident şi poate exclude de multe ori examenul histopatologic la copil.

Etiologie

„Etiologia hepatitei cronice este aceea a hepatitelor acute" afirma Fodor (1970). Rolul etiologic al infecţiei virale în apariţia majorităţii covîrşitoare a hepatitei cronice este unanim acceptat pe baza unor date

Scanned with OKEN Scanner

epidemiologice și virusologice pertinente. Filiația cauzală dintre hepatita acută virală și hepatita cronică este dovedită mai întîi pentru infecția cu virus B. în ultimii ani cu virusul non-A non-B, foarte rar cu virus A. Mai recent, se atrage atenția asupra contribuției altor virusuri decît cele amintite, în etiologia unor hepatite acute și cronice.

Factorii etiologici neinfecțioși implicați în etiologia hepatitelor cronice sînt toxici, medicamentoși, corelați sau nu cu carențe alimentare.

La copil, Behrman și Kliegman (1990) sistematizează cauzele hepatitei acute astfel:

I. *Virusuri*
- Virusul hepatitic A
- Virusul hepatitei B
- Virusul (Agentul) non-A—non-B

Agentul Delta (cu VHB)
- Virusul Epstein-Barr
- Citomegalovirusul
- Herpes simplex virus
- Virusul varicelei
- Virusul rubeolei
- Virusul Coxsachie B
- Virusul Echo

II. *Bacterii*
- Sifilis
- Leptospiroza
- Septicemii
- Coxiella burnetti

III. *Toxice*
- Hiperalimentație parenterală
- Izoniazidă
- Contraceptivele orale
- Tetraclorura de carbon
- Clorpromazina
- Acetaminofen
- Salicilații
- Hidralazină
- Halotanul
- Fierul
- Eritromicina
- Alcoolul
- Amanita phalloides
- Acidul Valproic

Scanned with OKEN Scanner

IV. *Alte cauze*

— Deficitul în alfa-1-antitripsină
— Boala Wilson
— Erori înnăscute de metabolism (galactozemie, tirozinemia)
— Hepatita cronică lupoidă
— Boala venoocluzivă
— Tumori
— Infactizare

Dintre acestea, cele mai importante etiologii sînt cele care induc hepatita acută virală.

Tabelul 10

Hepatitele copilului

	Hepatita A (HAV)	Hepatita B (HBV)	Agentul non-A—non-B (NANBH)	Hepatita cu virus D (HDV)
Agentul	27 nm RNA virus	42 nm DNA virus	27—30 nm virus	RNA asociat cu AgHB
Transmisia	Fecal-oral lichide, apă	Transfuzii, sexual sau inoculare	Transfuzie, sporadic sau contact direct, fecal-oral-apă	Similar cu HBV
Perioada de incubaţie	30 zile	60—180 zile	14—60 zile 14—180 zile	Necunoscută
Markeri în ser	Da	Da	Da	Da
Insuficienţa hepatică fulminantă	Rar	Neobişnuit, cu excepţie cînd se asociază agentul delta	Neobişnuit	Da
Boală cronică hepatică	Nu	Da	Da	Da
Purtători	Nu	Da	Da	Da
Profilaxie	Imunoglobuline	Imunoglobulină specifică Recombivax	Reţinere de la transfuzii	Reţinere (ferire) de sînge cu marker HBV

Scanned with OKEN Scanner

Mattson L. (1989) publică frecvența hepatitelor virale în diferitele țări:

Tabelul 11

Țara	Anul	Numărul	HA %	HB %	NANB %	
U.S.A.	1977 1982 1984	42 295 800	48 10 41	48 48 33	44 42 26	
Suedia	1979 1981 1982	480 290 985	22 30 33	62 46 50	13 23 17	
Norvegia	1982	296	17	70	13	
R.F.G.	1978	329	18	64	18	
Anglia	1981	50	18	46	36	Tarrow și colab.
	1981	368	59	28	13	Bember și colab.
	1983	172	51	34	13	
Italia	1981 1982	541 332	19 22	59 59	22 15	
Africa	1988	1 570	0,45	25—70	8,59	
Kuwait	1987	1 781	78	12	9	
India	1987	286	7	38	54	
Nepal	1987	638	6	9	86	
Taiwan	1988	280	3	74	23	
Japonia	1985	258	27	27	46	
	1987	651	17	21	62	
Argentina	1987	157	36	29	31	

1. Hepatita cronică prin virusuri hepatitice specifice

Natura infecțioasă a hepatitei A și B este bine stabilită. În urmă cu 30 de ani s-au introdus termenii de hepatită cu virus A și B. Formularea plurietiologiei hepatitei virale constituie o prioritate a școlii românești de virusologie (Babeș, 1983).

Scanned with OKEN Scanner

Pe baza unor studii clinico-epidemiologice, morfopatologice şi experimentale, Nicolau şi Cajal (1950) au afirmat că, pe lîngă virusurile A şi B, există şi alte virusuri implicate în etiologia hepatitei acute. Cercetările recente au confirmat pe deplin concepţia amintită prin existenţa hepatitei non-A non-B. Comitetul de experţi al OMS a stabilit la Geneva, în 1976, nomenclatura şi prescurtările corespunzătoare prezentate în tabelul 12.

Tabelul 12

Nomenclatura şi prescurtările din hepatita acută şi cronică virală (OMS, Geneva, 1976)

— VHA = virusul hepatitei A
— Anti-HA = anticorpi antivirus hepatită A
— VHB = virusul hepatitei B
— AgHBs = antigenul de suprafaţă al hepatitei B
— Anti-HBs = anticorpi anti-AgHBs
— AgHBc = antigenul, „de miez" al hepatitei B
— Anti-HBc = anticorpi anti-AgHBc
— AgHBe = antigenul „e" al hepatitei B
— Anti-HBe = anticorpi anti-AgHBe
— AgHD = antigenul hepatitei „delta"
— Anti-HD = anticorpi anti-AgHD

VII. 2. INFECŢIA CU VIRUSUL HEPATITEI A (VHA)

Infecţia cu VHA evoluează prin manifestări clinice sau poate trece neobservată (forme oculte). Pentru prima dată s-a semnalat existenţa în materiile fecale a unui agent răspunzător de VHA în 1973 de către grupul lui Feinstone. În acelaşi an, acest agent infectant a fost identificat şi în ser.

VHA este un ARN de 27—28 nm, fiind un enterovirus din familia picornavirusuri. Genomul viral conţine ARN monocatenar. Ca şi în cazul enterovirusurilor s-au identificat în VHA 4 proteine de structură şi o proteină precursoare. Rezistă 5 minute la 100°C şi este foarte rezistent la zeci de grade minus. Rezistă la acţiunea detergenţilor, dar este sensibil la formaldehidă. Spre deosebire de virusul hepatitei B, VHA nu are heterogenitate antigenică.

Infecţia cu VHA se realizează îndeosebi pe cale digestivă, dar poate să se producă şi pe cale parenterală. Sîngele devine infectant din a doua jumătate a perioadei de incubaţie care este de pînă la 6 săptămîni.

VHA se elimină prin bilă pînă la cîteva zile după instalarea perioadei de stare şi se găseşte în fecale.

Anticorpii anti-HA aparţin clasei IgM, apar precoce, fiind înlocuiţi ulterior de anticorpi din clasa IgG. Anticorpii specifici pot persista pînă la 6 luni, dar titrul maxim este între 3—6 luni.

Infecţia cu VHA depinde de diferiţi factori de teren, frecvenţa maximă a VHA fiind înregistrată la vîrsta preşcolară şi şcolară. Voiculescu (1977) apreciază că la copil, evoluţia hepatitei este agravată de rubeolă, varicelă, parotidită, viroze respiratorii, infecţiile cu streptococi şi stafilococi.

Diagnosticul hepatitei cu virus A este orientativ, în mare parte pe date epidemiologice şi foarte greu se tranşează prin examinările de laborator. Pentru precizare, doar recent s-au elaborat metode virusologice şi imunologice: evidenţierea particulelor virale sau a anticorpilor anti-HA.

Scanned with OKEN Scanner

Dezvoltarea dozărilor radioimunologice și imunoenzimatice (EIA) permite diagnosticul rapid al hepatitei cu virus A. Identificarea anticorpilor specifici de tip IgM în faza acută, de tip IgM și IgG în convalescență, este un criteriu diagnostic al acestei hepatite acute.

Posibilitatea multiplicării VHA în culturi tisulare a deschis calea unor ample analize structurale și a producerii vaccinului prin virus atenuat în 1982 (Provost și colab.).

Singura formă de profilaxie actual disponibilă este autoimunizarea pasivă prin imunglobuline serice standard. Protecția pe care o conferă este însă limitată în timp.

Cronicizarea hepatitei acute tip A este extrem de redusă, sub 0,1% sau ceva mai crescută 0,5%—0,6%, după relatări din ultimii ani (Babeș, 1983, Ghibu, 1987).

Ca și în alte boli infecțioase, severitatea bolii variază considerabil în raport cu „doza" virusului și rezistența gazdei. Se remarcă că majoritatea hepatitelor copilului evoluează fără icter. Un sindrom gripal cu vagi manifestări digestive poate sugera diagnosticul.

Forma clinică caracteristică se traduce printr-o perioadă inițială, de aproximativ o săptămînă, cu febră moderată, anorexie, grețuri, vărsături și oboseală. Uneori sînt frecvente dureri abdominale și diaree, simptomele cele mai obișnuite, care se adaugă simptomatologiei prodromale, urmînd urini închise la culoare, scaune decolorate, icter. Ficatul este mărit de volum, sensibil la palpare. Splina este palpabilă în mai puțin de 1/4 din cazuri. O erupție maculo-papuloasă, antralgiile sau chiar fenomene artrice sînt semne posibile.

Faza icterică a HVA durează mai puțin de 4 săptămîni. Dacă icterul persistă mai mult sau se accentuează se caută o complicație posibilă. Rareori, degradarea stării generale, accentuarea icterului, apariția ascitei și a hemoragiilor (prin coagulopatie, deficit de sinteză) semnalează o formă subacută sau fulminantă, chiar în etiologia cu VHA.

Convalescența hepatitei virale tip A este variabilă, întinzîndu-se pe o perioadă de 1—3 luni.

VII.3. *INFECȚIA CU VIRUS HEPATITIC B*

VHB prezintă un interes medical și de sănătate publică particular în comparație cu VHA, deoarece implică hepatita cu evoluție mai severă și frecvența semnificativ mai mare a cronicizării.

Contractarea infecției cu virus B la naștere, prin transmitere materno-fetală sau în perioada perinatală constituie cea mai frecventă modalitate pentru instalarea stării de purtător cronic de AgHBs, care se estimează la 200 milioane în întreaga lume (Chira și colab., 1987).

Transmiterea infecției se face pe cale percutană prin variate manopere medicale începînd cu transfuziile de sînge, plasmă, crioconcentrate, ceea ce explică frecvența mare a infecției la copilul de vîrstă preșcolară, posibil după vaccinări, recoltări, tratamente, în condiții de sterilizare precară și absența trusei personale pentru fiecare copil. De asemenea, este posibilă transmiterea prin contact cu diverse secreții, rară la vîrsta copilăriei.

Scanned with OKEN Scanner

O altă modalitate de instalare a infecției cronice este perpetuarea AgHBs după episodul acut, pe un anumit teren imunitar.

Frecvența hepatitei cronice cu virus B din totalitatea hepatitelor cronice variază de la 10,4% în Norvegia, la 38% în America de Nord.

Prevalența VHB în etiologia hepatitei cronice evaluată la Clinica Medicală III Cluj, prin determinarea AgHBs cu metoda contraimunoelectroforezei a fost de 35,4%, iar prin metoda radioimunologică, 55,4%. Cifre apropiate folosind contraimunoelectroforeza sînt date de Buligescu și Oancea la București, 38,9%, respectiv 38% (Chira și colab., 1987). La copii, cifra cronicizării se situează în jurul unui procent de 15—26% din cazurile cu hepatită acută B (Georgmăneanu, 1983, Ghibu, 1987).

Dacă admitem că infecția cronică cu VHB este un cofactor în geneza cancerului primitiv al ficatului, cunoașterea acestui virus și depistarea sa sînt de importanță prioritară în hepatologie.

VHB este inclus în familia hepadnaviridae. Este un virus DNA de 42 nm (fig. 3—4). Printre virusurile animale acesta prezintă particula-

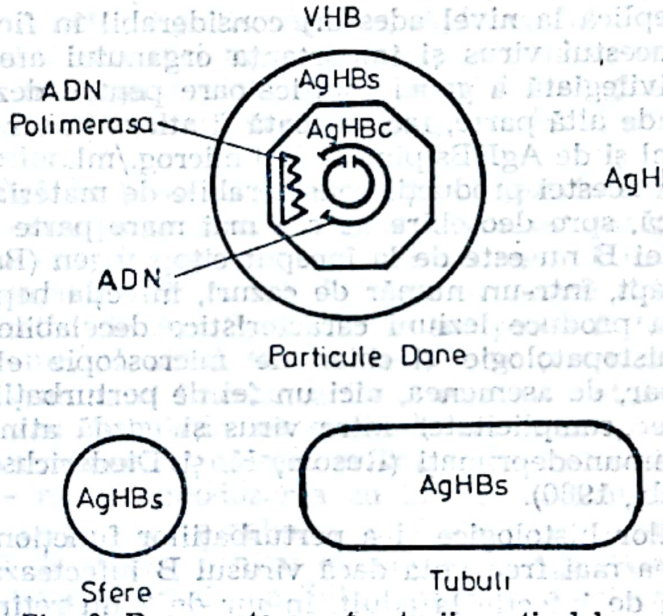


Fig. 3. Reprezentarea structurii particulelor virale din ser cu AgHBs (Hoofnagle, 1981).

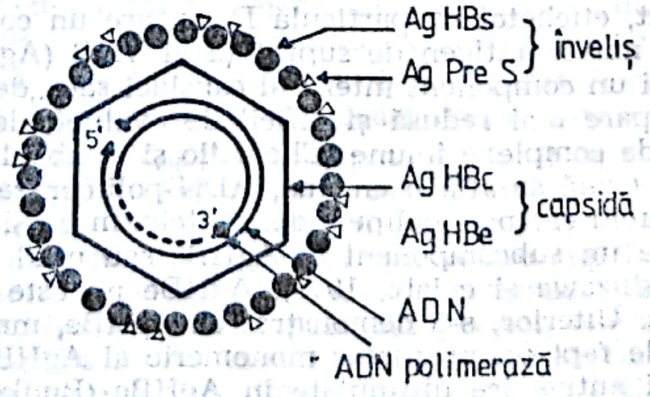


Fig. 4. Structura antigenică a virusului hepatitei B. (Pillot și Lazizi, 1987).

ritatea că posedă unul din cele mai mici genome întîlnite, formate din 3200 perechi de baze (Tiollais şi colab., 1981). DNA-ul genomului are o dispoziţie circulară, cu o catenă lungă L şi o catenă scurtă S. Segmentul S prezintă gena S cu regiunea pre-S importantă deoarece conţine receptorul pentru albumina polimerizată care facilitează pătrunderea virusului în hepatocit.

Gena C codifică AgHBc, regiunea p conţine informaţia pentru ADN-polimeraza, iar zona x are posibil un rol în sinteza antigenului HBx.

Cu toată simplitatea sa deosebită, mecanismul leziunilor pe care le realizează suscită discuţii numeroase. Cu toate că genomul viral a fost recent găsit în limfocite, celulele pancreatice, renale, cutanate şi în spermatozoizi, hepatocitul rămîne ţinta esenţială a acestui virus, unde se replică cu o viteză considerabilă. În acest context, celula ţintă, conservînd integritatea sa structurală şi fiziologică, asigură o producţie continuă de virus sau de constituienţi ai săi fără deteriorarea ei însăşi, distrucţie care, în alte modalităţi de relaţie gazdă-virus, tinde să limiteze producţia virală (Pillot şi Lazizi, 1987).

Virusul B se replică la nivel adeseori considerabil în ficat. Capacitatea replicativă a acestui virus şi importanţa organului afectat pe de o parte, expresia privilegiată a genei codificatoare pentru dezvoltarea (replicarea) virală pe de altă parte, fac să poată fi atinse în ser nivele de virioni pînă la 10^{10}/ml şi de AgHBs pînă la 500 microg./ml.

Un alt motiv al acestei producţii considerabile de material viral poate să ţină de faptul că, spre deosebire de cea mai mare parte a altor virusuri, cel al hepatitei B nu este de la început citopatogen (Barker, L.F. şi colab., 1973). De fapt, într-un număr de cazuri, infecţia hepatocitului de către virusul B nu produce leziuni caracteristice decelabile prin procedeele clasice de histopatologie şi chiar de microscopie electronică. În unele cazuri nu apar, de asemenea, nici un fel de perturbaţii funcţionale. Această situaţie de „complicitate" între virus şi gazdă atinge un maximum la subiecţii imunodeprimaţi (Rusom, K. şi Diederichsen, H., 1983; Beorchia, S. şi colab., 1980).

Absenţa leziunilor histologice şi a perturbaţiilor funcţionale este fără îndoială situaţia cea mai frecventă dacă virusul B infectează adultul. De fapt, din 10 cazuri de infecţie la adult, în jur de 7 nu reţin atenţia nici bolnavului şi nici medicului. Acestea ar fi formele inaparente de infecţie.

Virusul intact, etichetat ca particulă Dane, are un component de suprafaţă exterior numit antigen de suprafaţă al VHB (AgHBs), produs în exces în sînge, şi un component intern al capsidei sau „de miez" (AgHBc) a cărui sinteză pare mai redusă şi dificil de evaluat, deoarece în sînge se află în stare de complexe imune (Chemello şi colab., 1985). În interiorul acestuia din urmă se află o enzimă, ADN-polimeraza, o moleculă de ADN circular dublu catenar, polipeptide, proteinkinaza şi Ag „e". AgHBe s-a considerat ca un subcomponent al AgHBc sau unul din produşii săi de scindare (Yoshizawa şi colab., 1979). AgHBe nu este asociat cu particulele de virus. Ulterior, s-a demonstrat că AgHBe, marker al replicării virale, este de fapt un precursor monomeric al AgHBc, corespunzînd unei specificităţi antigenice disimulate în AgHBc (Budkowska şi colab., 1979).

Scanned with OKEN Scanner

AgHBc şi AgHBe sînt constituienţi ai capsidei virusului înglobînd în interior ADN-ul şi ADN-polimeraza. Aceasta din urmă are imunogenitate neconfirmată şi nu este accesibilă studiului (Kaplan şi colab., 1973).

Alături de cei 3 antigeni distincţi (AgHBs, AgHBc şi ADN-polimeraza), recent s-a individualizat un al 4-lea antigen (Agx) a cărui localizare nu este precizată, fie în virus fie în hepatocit. Pînă în prezent nu a fost evidenţiat în timpul infecţiilor cu VHB, dar apariţia anticorpilor anti-Agx în serul convalescenţilor arată existenţa acestuia (Meyerzum Büschenfelde, 1987).

Proteinele codificate de regiunea pre-S a genomului viral, formează împreună cu AgHBs învelişul viral. Ele suscită un interes deosebit în ultimii ani, avînd implicaţii diagnostice şi terapeutice recent dovedite (Budkowska şi colab., 1986).

Sferele de 20 nm şi tubulii prezenţi în fig. 3 sînt probabil particule de virus incomplet, formate doar din AgHBs, fără AgHBe sau ADN.

Spre deosebire de lipsa de heterogenitate a VHA, VHB are o structură antigenică complexă, heterogenă. În prezent, se recunosc 5 sisteme antigenice distincte: AgHBs, AgHBc, AgHBe, AgHB-delta, ADN-polimeraza. Primele 3 sînt mai mult cercetate şi cunoscute, al 4-lea se conturează ca un nou agent viral cu proprietăţi biologice specifice, distincte de ale VHB. La aceste sisteme se adaugă probabil cel corespunzător Agx amintit anterior.

În ser, AgHBs poate fi detectat în timpul infecţiei acute şi cronice cu VHB, în mare parte datorită faptului că acest antigen circulă nu numai ca şi component de suprafaţă al particulelor Dane ci şi ca particule AgHBs incomplete sub formă de sfere şi tubuli de 20 nm (Hoofnagle, 1981). Cantitatea de AgHBs găsită în ser poate fi foarte mare, chiar de 500 micrograme/ml, similară unor componenţi serici umani majori cum este ceruloplasmina şi fracţiunea C4 al complementului.

Evidenţierea AgHBs în ser se determină printr-o metodă relativ simplă — contraimunoelectroforeza şi una mult mai sensibilă dar mai puţin accesibilă — radioimunodozarea cu kituri furnizate de firma ABBOTT. Abrudan şi Dejica au ameliorat în 1976 contraimunoelectroforeza clasică descrisă de Gocke pentru evidenţierea AgHBs seric, folosind o variantă de cîteva ori mai sensibilă: contraimunoelectroforeza dublă secvenţială. Cele mai simple şi mai accesibile metode de determinare a anti-HBs sînt aşa de puţin sensibile încît nu evidenţiază decît titruri înalte de anticorpi. Hemaglutinarea şi radioimunodozarea, de 1000 de ori mai sensibile, se folosesc doar în laboratoarele foarte bine dotate.

AgHBc nu se găseşte liber în ser deşi el poate fi extras din particulele Dane intacte prin tehnici minuţioase de purificare.

AgHBe, descris de Magnius şi Espmark (1972) ca o proteină solubilă, a fost studiat amplu în ultimii zece ani. Trepo şi colab. (1978) evidenţiază 3 componenţi — e_1, e_2 şi e_3, cu anticorpi specifici corespunzători; e_3 pare să fie asociat cu concentraţii înalte ale AgHBs, activitate mare a ADN-polimerazei, concentraţie ridicată a particulelor Dane în ser şi AgHBc în ficat. Nu a putut fi purificat perfect, dar se ştie că — spre deosebire de AgHBs — nu este o lipoproteină. Se consideră că AgHBe este un complex care conţine IgG sau un complex IgG/antiIgG, de tipul factorului reumatoid. De fapt, antigenul HBe, marker al replicării vi-

Scanned with OKEN Scanner

rale, este un element precursor monomeric al AgHBc (Budrowska A. şi colab. 1979).

În ficat, *AgHBs* a fost localizat prin imunofluorescenţă cu anticorpi specifici la nivelul citoplasmei şi al membranei hepatocitului, prin microscopia electronică s-a identificat în reticulul endoplasmic (Yamada şi colab., 1977). Hepatocitele cu reticul endoplasmic lărgit, prin încărcarea cu AgHBs, iau un aspect histologic de sticlă mată („ground glass"), descris de Hadziyannis şi colab. în 1973. AgHBs se secretă în citoplasmă, unde probabil survine şi asamblarea cu nucleocapsida pentru realizarea particulelor virusale complete.

AgHBc este evidenţiat clasic în nucleul hepatocitelor. Ulterior, el a fost evidenţiat şi în citoplasmă, extracţia acestui antigen din ficat arătînd că cel puţin în unele cazuri, citosolul hepatocitelor reprezintă o sursă importantă a acestui Ag (Petit şi Pillot, 1985). AgHBc este, de asemenea, exprimat la nivelul membranei hepatocitare iar în hepatitele cronice anticorpii anti-HBc pot fi eluaţi de la suprafaţa acestor celule.

La 90—95% din subiecţii care au AgHBs în ser li se evidenţiază prin imunofluorescenţă directă acest constituent în citoplasma hepatocitelor.

Gudat şi colab. (1975) au împărţit bolnavii cu hepatită virală B în 4 tipuri, după prezenţa sau absenţa AgHBs şi AgHBc în ficat:

— Cei cu răspuns imun adecvat elimină componentele virale, ceea ce face să nu se identifice AgHBs (citoplasmă) şi AgHBc (nucleu);

— Bolnavii cu hepatită cronică persistentă cu AgHBc în nucleu;

— Predominarea AgHBs în citoplasmă, semnalată tot în hepatita cronică persistată, dar şi la purtători sănătoşi de AgHBs;

— Prezenţa ambilor antigeni, AgHBs în citoplasmă şi AgHBc în nucleu, frecventă în hepatita acută.

Cercetări amănunţite sugerează că toleranţa naturală (purtători asimptomatici) se însoţeşte de o producere abundentă a materialului de înveliş — AgHBs — şi absenţa particulelor virale nucleare, — AgHBc — în timp ce imunodepresia anulează sinteza AgHBs şi favorizează replicarea virală în nucleul hepatocitelor. În ambele cazuri, lipseşte însă efectul patogen, lezional.

În hepatita acută cu virus B există o distribuţie uniformă a AgHBs şi AgHBc numai cu puţin timp înainte de apariţia leziunilor hepatice, în ser fiind prezente deja cantităţi mari de AgHBs şi o activitate maximă de ADN-polimerază. Odată cu debutul bolii, distribuţia antigenilor devine neuniformă, fiind exprimat numai un component major al virusului. AgHBc nuclear şi AgHBs membranar au predominat în hepatita cronică activă, ciroze active şi hepatita acută cu virus B în tranziţie spre hepatita cronică. În hepatita acută cu evoluţie obişnuită, ambii antigeni au fost rar observaţi în ficat.

Grupul lui Nielsen (1973) şi Wolf (1974) constată o corelaţie între prezenţa particulelor „de miez" în nucleii hepatocitelor şi titrul seric al AgHBs, precum şi între particulele intranucleare şi particulele Dane din ser.

AgHBe este găsit de majoritatea autorilor în nucleu (Arnold şi colab., 1977), dar unii îl evidenţiază şi în citoplasmă (Trepo şi colab., 1976). Aceste rezultate nu trebuie să mire atît timp cît caracterizarea acestui antigen nu se face decît cu ajutorul unui ser imun de origine umană care

Scanned with OKEN Scanner

conține întotdeauna anti-HBc. Este foarte dificil să se obțină anticorpi anti-HBe puri deoarece imunizarea animalelor cu AgHBe înalt purificat face să apară și anticorpi anti-HBc (Pillot, 1987). Aceste date susțin în plus relația structurală intimă între AgHBe și AgHBc, actualmente bine stabilită, distincția celor doi antigeni fiind făcută doar recent prin utilizarea anticorpilor monoclonali (Takahashi și colab., 1983). Cu acești anticorpi s-a demonstrat că toți epitopii AgHBe par să fie prezenți în AgHBc.

Răspunsul imun umoral la AgHBs, AgHBc și AgHBe (anti-HBs, anti-HBc și anti-HBe). După contactul cu virusul, organismul dezvoltă un răspuns imun umoral, sintetizînd anticorpi specifici.

Anti-HBs. Prima particularitate a acestora este că au acțiune protectoare. A doua trăsătură este că nu apar niciodată imediat după vindecare ci tardiv, în general la 2, 3 sau 4 luni. În cazurile cele mai frecvente, răspunsul obișnuit tardiv în anticorpi anti-HBs poate fi explicat prin faptul că sistemul imunitar al gazdei este în oarecare măsură supralicitat de excesul producției de AgHBs.

În fine, o altă particularitate a răspunsului anti-HBs ține de faptul că acești anticorpi protectori pot apare în afecțiuni care continuă să evolueze în mod cronic. Aceste observații implică un alt proces în afara celui specific viral, probabil de tip autoimun.

Recent, existența produsului genei pre-S cu afinitate pentru albumina polimerizată a fost decelată în particulele virale și în AgHBs circulant, la subiecții cu replicare activă a virusului (Neurath și colab., 1985).

Paralel, anticorpii față de produșii genei pre-S au fost evidențiați recent în Franța (Budkowska și colab., 1985, 1986), iar studiile dinamice au arătat că toți subiecții care se vindecă produc anticorpi față de această structură. Indivizii a căror boală evoluează spre hepatită cronică sau spre starea de purtător asimptomatic, nu elaborează niciodată acest tip de anticorpi. Anticorpii îndreptați față de produsul genei pre-S par să fie esențiali în clearance-ul virusului B.

Anti-HBs, determinați prin metode radioimunologice, sînt găsiți la 20% din persoanele sănătoase care lucrează într-o secție clinică de hepatită acută virală și la 63% din subiecții care lucrează direct, în laborator, cu antigen purificat. Aceste date sugerează că introducerea frecvent pe calea orală a unor cantități mici de virus B poate provoca un răspuns imun primar la nivelul tubului digestiv, fără viremie și boală hepatică. Așa se explică raritatea hepatitei acute virale la personalul medical care lucrează în spitale de boli infecțioase. Rolul protector al anti-HBs a fost demonstrat la om și la animale, dar numai în condițiile contactului cu cantități mici de antigen. Administrarea dozelor mari produce infecția hepatică chiar în prezența anticorpului specific.

Anti-HBs apar la bolnavii cu hepatită acută de tip B în cursul perioadei de stare și coexistă mult timp cu AgHBs. Împreună realizează complexe imune circulante, forma sub care se elimină AgHBs din organism. Complexe imune au fost găsite în sinusoidele hepatice, dar și în centrii germinativi ai splinei și ganglionilor limfatici, în vase sanguine.

Anti-HBc reprezintă un foarte bun indicator de replicare a virusului, deci de viremie persistentă. La debutul infecției se notează, în mod obiș-

Scanned with OKEN Scanner

nuit, absența anticorpilor anti-HBc deși virionul este produs în cantități importante de mai multe săptămîni. Anti-HBc tind să fie considerați ca cei mai importanți markeri serologici ai unei infecții cu VHB.

Practic 100% din purtătorii de AgHBs au în ser anti-HBc. Anti-HBc sînt detectați la 3—4 luni după expunerea la virusul B, în cursul antigenemiei HBs și se corelează cu gradul cel mai accentuat de disfuncție hepatică (Krugman și colab., 1974).

La aproximativ o lună de la debutul hepatitei, în perioada cînd AgHBs se negativează iar anti-HBs nu au apărut încă, anti-HBc este singurul indiciu de diagnostic al infecției cu virus B. Deoarece aceștia din urmă persistă cel puțin 8 ani după episodul acut, valoarea lor diagnostică este incertă pentru o infecție actuală, dar poate trezi bănuiala că bolnavul a trecut printr-o hepatită cu virus B. Testarea anti-HBc s-a dovedit astfel eficace în prevenirea hepatitei posttransfuzionale, deci în selectarea sîngelui la centrele de recoltare. Astfel, persoanele negative prin radioimunodozare pentru AgHBs dar cu anti-HBc prezenți pot transmite hepatita acută.

Deci anticorpii HBc sînt produși de către organism ca răspuns la prezența intranucleară în hepatocite a antigenului HBc, martor al unei multiplicări a virusului. Două tipuri de anticorpi HBe sînt produse în cazul infecției acute cu VHB: la început, anticorpii HBc, IgM a căror durată de viață este probabil mai mică de 6 luni și care nu sînt prezenți decît în cazul infecției *acute* cu virus hepatic B și, în mod secundar, anticorpii HBc de tip IgG care vor persista în timpul întregii evoluții a bolii acute și în prezența de anticorpi HBs pînă în momentul în care virusul hepatitei B dispare.

Profilul serologic al unei hepatite B acute va fi deci AgHBs pozitiv, Anti-HBc de tip IgM pozitiv.

În cazul infecției cronice cu virus hepatitic B, AgHBs rămîne pozitiv peste 6 luni, anti-HBc de tip IgM dispare, dar sînt prezenți anti-HBc de tip IgG.

Se disting:

Subiecți cu multiplicare virală (Antigen HBe, ADN-VHB pozitiv).

Subiecți fără multiplicare virală (anticorpi HBe pozitivi, ADN-ul virusului B negativ).

În sfîrșit, dacă un subiect a fost contactat cu virusul hepatitei B și s-a vindecat de această afecțiune, AgHBs va fi absent iar anti-HBs vor fi prezenți.

La subiecții vaccinați eficient contra virusului hepatitei B (de exemplu Hévac B. Pasteur), sînt prezenți în ser doar anticorpii HBs.

Anti-HBe apar înaintea anti-HBs sau nu apar la subiecții care au o replicare intensă a virusului. Faptul că ei nu se întîlnesc totdeauna consecutiv apariției anti-HBc, în ciuda relației structurale apropiate dintre AgHBc și AgHBe constituie încă o enigmă.

În afară de virulența virusului, există dovezi că răspunsul imunologic al gazdei în anticorpi specifici este un factor important de care depinde amploarea bolii, durata ei, trecerea spre cronicizare etc.

Pe baza constatărilor de microscopie electronică în ser, s-a sugerat că severitatea și perpetuarea procesului hepatitic poate depinde de excesul antigenilor sau anticorpilor, de tipul de complexe imune formate între

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 13

AgHBs	Anti-HBs	Anti-HBc	Hepatita
+	—	—	Debut
+*	—	+	Hepatită după 3 săptămîni purtător cronic.
—	+	+	Antecedente de hepatită B
—	—	+	Convalescență imediată a hepatitei B Purtător cronic de AgHBs în „doză" mică.
—	+	—	Vaccinare

* La un purtător cronic de AgHBs, multiplicarea virală se traduce prin prezența AgHBe și a ADN-ului VHB în ser. Dacă multiplicarea virală a dispărut, anticorpii HBe sînt prezenți în ser, ADN-ul VHB este absent. (După F. Degos, 1989).

aceștia și de gradul fixării complementului. Astfel, complexele imune sînt implicate în patogeneza unor manifestări extrahepatice, îndeosebi ale artritei.

Răspunsul imun celular la AgHBs. Deoarece lipsesc date privitoare la existența unei imunități de tip celular față de AgHBc ne rezumăm la răspunsul imun celular față de AgHBs. Imunitatea celulară anti-HBs a fost cercetată prin teste de transformare limfoblastică, testul de inhibiție a migrării leucocitelor și teste cutanate de hipersensibilitate (Laiwah și colab., 1973, Zoulek și colab., 1984).

Pornind de la importanța răspunsului limfocitelor T (LT) pentru terminarea infecției cu virus B, Edgington și colab. (1977) au studiat funcția acestor celule prin rozetele E. La bolnavii cu hepatită cu virus B se constată o creștere marcată a procentului de celule „nule", această sporire apărînd printr-un deficit de formare a rozetelor E pentru LT. Serul bolnavului induce o rozetare insuficientă și la LT prelevate de la sănătoși. Constatarea indică prezența unui „factor de inhibiție a rozetării", dovedit a fi o lipoproteină serică cu densitate joasă. Persistența factorului inhibitor peste 12 săptămîni de la debutul hepatitei acute se asociază cu dezvoltarea hepatitei cronice active. Deoarece el nu a fost găsit în alte boli cronice hepatice de origine virală sau nevirală, acest răspuns imun celular poate fi folosit pentru precizarea etiologiei hepatitelor cronice active.

Kakumu și colab. (1980) semnalează o creștere a activității LT „supresoare" în perioada de convalescență a hepatitei acute cu virus B, care se normalizează cînd funcțiile hepatice revin în limite normale. La bolnavii cu evoluție prelungită a hepatitei acute, absența activității LT „supre-

Scanned with OKEN Scanner

soare" poate constitui un indiciu pentru detectarea precoce a hepatitei cronice active.

În ultimii ani, s-au efectuat cercetări cu vaccinul purificat și standardizat (conținînd sau nu adjuvant) Hanson și colab. (1984) au recurs la testul de transformare limfocitară și injectare intradermică. Ei nu au evidențiat un răspuns imun celular față de AgHBs nici în hepatita cronică cu AgHBs pozitiv, nici la subiecți cu hepatită B posedînd anti-HBc și/sau anti-HBs, nici la vaccinați seropozitivi. Nagafuchi și colab. (1985) nu au decelat hipersensibilitate cutanată la bolnavii cu hepatită cronică AgHBs + AgHBe + sau AgHBs + anti-HBe pozitivă, dar au evidențiat o hipersensibilitate cutanată la sănătoși care posedă anti-HBs și la cei cu hepatită acută B cu evoluție favorabilă. La cele două grupuri din urmă, imunitatea celulară nu a apărut decît în convalescență, dar înaintea apariției anti-HBs. Prelevările bioptice au arătat o acumulare a limfocitelor, exprimînd o inflamație cutanată caracteristică hipersensibilității de tip tardiv.

Sylvan și colab. (1985) au studiat separat limfocitele T și B ale purtătorilor asimptomatici, a subiecților avînd prezentă o infecție cu virus B (cu anti-HBc și anti-HBs) și a subiecților sănătoși, fără antecedente hepatitice. Limfocitele T ale celor două categorii de bolnavi au proliferat blastic în prezența AgHBs și producția de anti-HBs a fost evidențiată *in vitro*. Autorii au demonstrat că răspunsul *in vitro* implică o concentrație optimă de monocite autologe și doze mici de AgHBs (ng în loc de micrograme cum s-au utilizat anterior). Limfocitele T și B ale subiecților sănătoși n-au răspuns în același fel. Acest experiment sugerează că imunitatea celulară față de AgHBs este un fenomen dificil de caracterizat *in vitro*.

Cu o tehnică de inhibiție a migrării limfocitelor T, Vento și colab. (1985) nu au înregistrat imunitate față de AgHBs la bolnavii cu hepatită cronică însă au constatat o sensibilizare a acestor limfocite la toți subiecții purtători de anti-HBs.

Instalarea imunității celulare nu pare suficientă pentru eradicarea virusului. Unele studii tind să arate că anticorpii anti pre-S par a fi necesari pentru clearance-ul virusului (Budkowska și colab., 1986).

Fiecare din antigenele asociate virusului VHB pot induce, așa cum s-a văzut, un răspuns imun umoral și celular. După Hoofnagle (1981), există trei aspecte de bază determinate de răspunsul imun al gazdei față de antigenii HBs, HBc și HBe: a) tipul hepatitei acute manifeste; b) tipul infecției virale autolimitate și cu evoluție subclinică și c) starea de purtător cronic al AgHBs. De ce unii indivizi dezvoltă hepatita acută în timp ce alții au o infecție subclinică sau dezvoltă starea de purtător, nu este cunoscut. Factori dependenți de organismul gazdă (vîrstă, sex, trăsături etnice sau genetice, competență imunologică) mai degrabă decît factori dependenți de virus (serotip sau virulență) par să fie determinanții principali ai evoluției infecției cu virus B.

Infecția acută cu virus B, cu simptomele hepatitei acute, prezintă dinamica evenimentelor serologice așa cum este înfățișată în fig. 5. AgHBs este primul marker serologic care apare, el devine detectabil spre sfîrșitul perioadei de incubație a bolii, înainte de apariția simptomelor. Titrul crește la un pisc maxim în momentul debutului clinic al bolii sau scurt

Scanned with OKEN Scanner

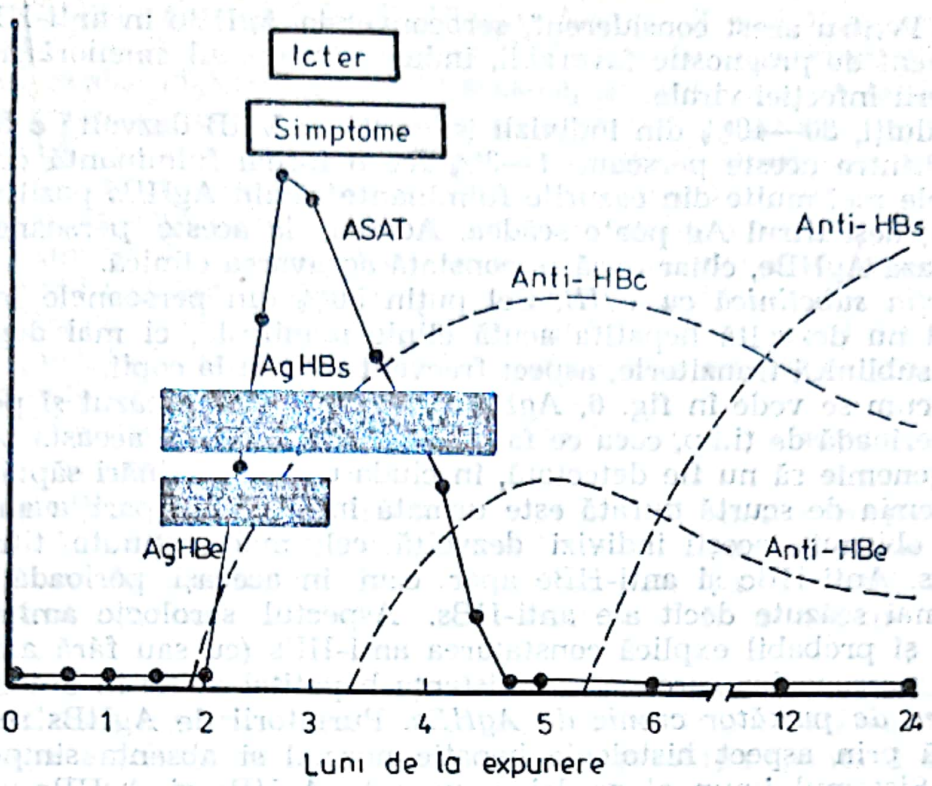


Fig. 5. Dinamica modificărilor serice din cursul hepatitei acute virale B (Hoofnagle, 1981).

timp după aceasta. Antigenemia persistă 1—5 luni, scade treptat și dispare odată cu ameliorarea și rezoluția simptomelor clinice.

Anticorpii anti-HBs nu sînt detectabili în timpul episodului acut ci mai degrabă în convalescență. Adesea există o pauză sau „fereastră" între clearance-ul AgHBs și apariția anti-HBs. Anti-HBs sînt anticorpi „de viață lungă" motiv pentru care pot fi folosiți ca markeri de încredere ai însănătoșirii și imunității față de HBV.

Ag-HBc nu este evidențiat liber în ser, dar anticorpii anti-HBc sînt ușor detectabili, apărînd scurt timp înainte de debutul simptomelor clinice sau în momentul apariției acestora și cresc brusc la titruri înalte. Este cel mai valoros marker seric al infecției cu VHB deoarece anti-HBc cresc virtual la toate persoanele infectate cu acest virus. În timpul „ferestrei" amintite, după ce AgHBs au dispărut și nu au apărut anti-HBs, anti-HBc reprezintă singurul marker serologic al infecției cu VHB.

Anti-HBc-IgM scad în concentrație pentru a dispare în perioada de 6—12 luni a însănătoșirii. Anti-HBc nu prezintă valoare ca și marker serologic în studiile epidemiologice, dar este cel mai bun marker care documentează infecția anterioară sau actuală.

AgHBe devine detectabil concomitent cu sau la scurt timp după apariția AgHBs. Prezența acestui marker serologic indică, în general, existența unui nivel ridicat al viremiei, activității ADN-polimerazei și existența particulelor Dane intacte. Obișnuit are o durată de viață mai scurtă decît AgHBs, dispărînd cam în perioada manifestărilor clinice și biochimice maxime ale hepatitei acute.

Anti-HBe apar repede după dispariția AgHBe. Această seroconversie nu apare la persoane care ulterior dezvoltă starea de purtător cronic al

Scanned with OKEN Scanner

AgHBs. Pentru acest considerent, seroconversia AgHBe în anti-HBe este un element de prognostic favorabil, indicînd începutul ameliorării clinice şi stingerii infecţiei virale.

La adulţi, 30—40% din indivizii infectaţi cu VHB dezvoltă o hepatită acută. Printre aceste persoane 1—3% fac o formă fulminantă cu sfîrşit letal. Cele mai multe din cazurile fulminante rămîn AgHBs pozitive pînă la deces, deşi titrul Ag poate scădea. Adesea, la aceste persoane nu se evidenţiază AgHBe, chiar dacă se constată agravarea clinică.

Infecţia subclinică cu VHB. Cel puţin 50% din persoanele infectate cu VHB nu dezvoltă hepatita acută clinic manifestă, ci mai degrabă o infecţie sublinică tranzitorie, aspect frecvent întîlnit la copii.

Aşa cum se vede în fig. 6, AgHBs apare la titru scăzut şi pentru o scurtă perioadă de timp, ceea ce face ca la mulţi indivizi această perioadă de antigenemie să nu fie detectată, în ciuda unor examinări săptămînale. Antigenemia de scurtă durată este urmată imediat de apariţia anti-HBs. În mod obişnuit, aceşti indivizi dezvoltă cele mai susţinute titruri ale anti-HBs. Anti-HBc şi anti-HBe apar cam în aceeaşi perioadă, dar la titruri mai scăzute decît ale anti-HBs. Aspectul serologic amintit este obişnuit şi probabil explică constatarea anti-HBs (cu sau fără anti-HBc) în serul persoanelor care neagă existenţa hepatitei acute în antecedente.

Starea de purtător cronic de AgHBs. Purtătorii de AgHBs se caracterizează prin aspect histologic hepatic normal şi absenţa simptomelor clinice. Sistemul imun al gazdei recunoaşte AgHBc şi AgHBe cu ulterioară dezvoltare a anticorpilor corespunzători şi înlăturarea hepatocitelor care conţin o replicare virală. Spre deosebire de antigenii amintiţi, recunoaşterea imună a AgHBs este alterată. Hellström şi Sylvan (1986) consideră că nerecunoaşterea imună a AgHBs se datoreşte comunităţii antigenice dintre aceasta şi albumina serică umană (de pe suprafaţa hepatocitului?).

Recent, s-a demonstrat că purtătorii de AgHBs au limfocite T şi B periferice sensibilizate la AgHBs cînd se stimulează *in vitro* cu acest

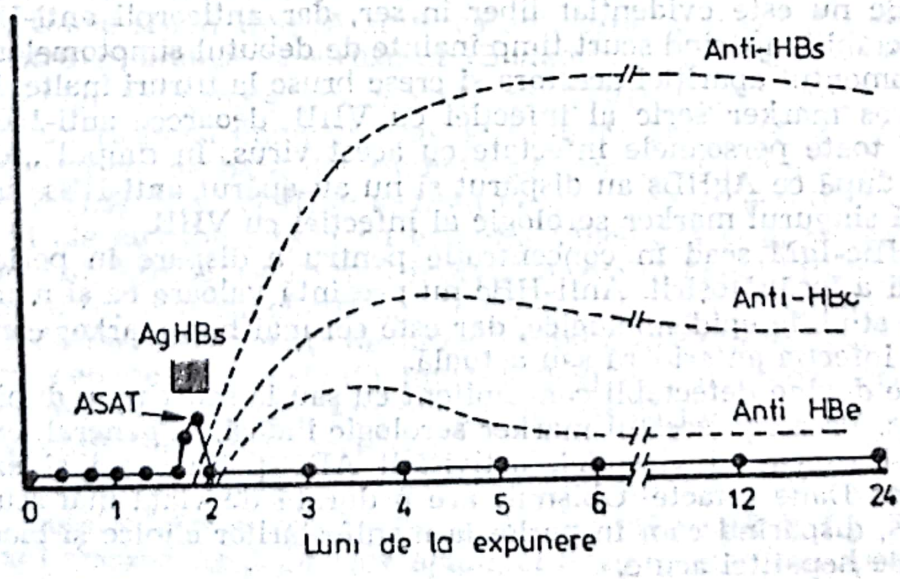


Fig. 6. Dinamica modificărilor serice din cursul hepatitei acute virusale B cu evoluţie subclinică (Hoofnagle, 1981).

antigen (Sylvan și colab., 1985). Nici limfocitele B, nici limfocitele T de la purtători de AgHBs nu arată un defect calitativ al reactivității față de învelișul extern al VHB. Cu toate acestea, limfocitele T de la acești pacienți sugerează secreția anti-HBs după preactivarea cu acest antigen.

Expansiunea clonelor celulare de limfocite T supresoare, indusă de AgHBs în asociere cu albumina serică, participă, împreună cu alte mecanisme imunologice, cum este concentrația înaltă a antigenului și complexelor imune AgHBs-anti-HBs, la menținerea toleranței față de hepatocitele producătoare de AgHBs (Palla și colab., 1981).

2—11% din copii și 5—10% din adulții infectați cu VHB dezvoltă starea de purtători cronici ai AgHBs. Modificările serologice ale acestora sînt prezente în fig. 7—8.

AgHBe apare odată cu AgHBs sau scurt timp după aceasta, crește la titru înalt și persistă ani de zile.

Purtătorii cronici de AgHBs posedă în mod obișnuit titrurile cele mai înalte de AgHBe, detectabile chiar prin imunodifuziune (Nielsen și colab., 1974), totuși AgHBe nu persistă atîta cît AgHBs. La majoritatea persoanelor titrul AgHBe scade și dispare pentru a fi urmat de apariția anti-HBe.

Istoria naturală a purtătorilor de AgHBe nu este încă pe deplin lămurită. Există tendința hepatopatiei cronice asociată cu starea de purtător de a se ameliora cu timpul, obținîndu-se rezoluția spontană după mai mulți ani. Timpul rezoluției activității hepatitei cronice coincide adesea cu seroconversia de la AgHBe la anti-HBe. Aceasta explică de ce purtătorii de AgHBs și AgHBe au un grad oarecare de hepatită cronică (Eleftheriu și colab., 1975). Din contra, purtătorii de AgHBs și anti-HBe sînt mai degrabă purtători de lungă durată fără leziuni de hepatită cronică. Ei sînt adevărați purtători sănătoși de AgHBs.

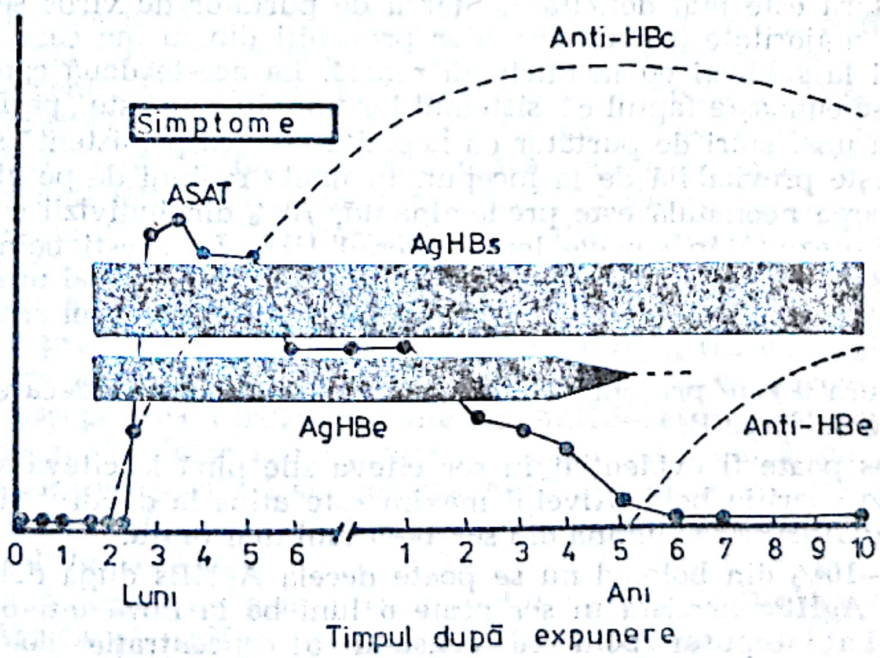


Fig. 7. Dinamica modificărilor serice la purtătorii cronici ai infecției virale B (Hoofnagle, 1981).

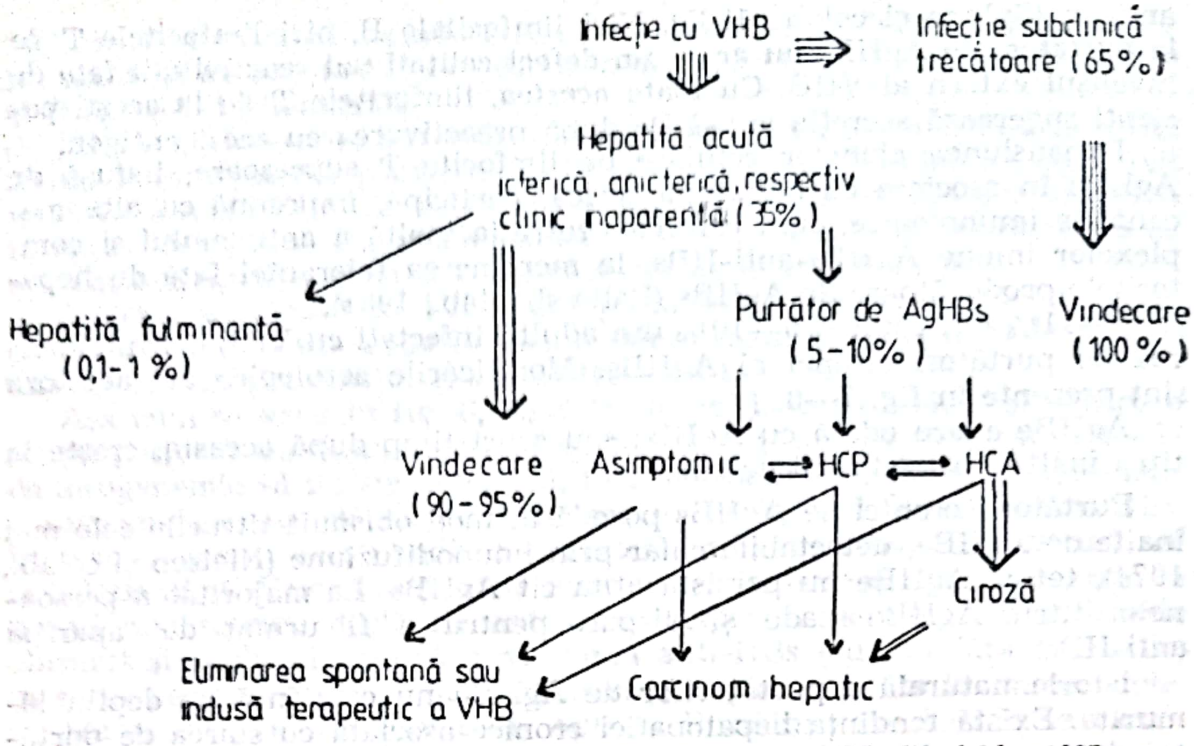


Fig. 8. Urmările infecției cu virusul B (Meyer zum Büschenfelde, 1987)
VHB=virusul hepatitei B
HCP=hepatită cronică persistentă
HCA=hepatită cronică activă.

Această stare de purtător, cu sau fără leziuni hepatice, poate să dureze ani și uneori toată viața. Riscul de a prezenta o stare de purtător este cu atît mai mare, cu cît subiectul este mai tînăr sau cu cît apărarea sa imunitară este mai deficitară. Starea de purtător de virus se observă la marea majoritate a nou-născuților proveniți din mame care „replică" virusul și la subiecți cu insuficiență renală. La aceste două categorii de indivizi, se cunoaște faptul că sistemul lor imunitar *nu* este „performant". Instalarea unei stări de purtător cu hepatită cronică persistentă sau agresivă nu este previzibilă de la început. În unele regiuni de pe glob, unde contaminarea neonatală este predominantă, 70% din indivizii cu hepatocarcinom prezintă în sîngele lor antigenul HBs. La acești bolnavi, cînd AgHBs este absent, se găsesc în mod obișnuit alți markeri ai unei infecții cu virus hepatitic B, în trecut: anticorpi anti-HBc; anticorpi anti-HBs — ADN viral.

În figura 9 este prezentată diagrama evoluției spre vindecare a hepatitei acute cu virus B.

AgHBs poate fi evidențiat în ser cîteva zile pînă la cîteva săptămîni înainte de apariția bolii. Nivelul maxim este atins la debutul simptomelor clinice. AgHBs se elimină din ser 1—3 luni mai tîrziu.

La 5—10% din bolnavi nu se poate decela AgHBs după debutul bolii. Dacă AgHBs persistă în ser peste 6 luni boala intră într-o evoluție cronică. La începutul bolii se constată o concentrație de 60 000—200 000 ng/ml. Dacă AgHBs nu scade de 4 ori sub valoarea sa inițială în decurs de 4—6 săptămîni, este probabil că hepatita devine cronică. Mai

Scanned with OKEN Scanner

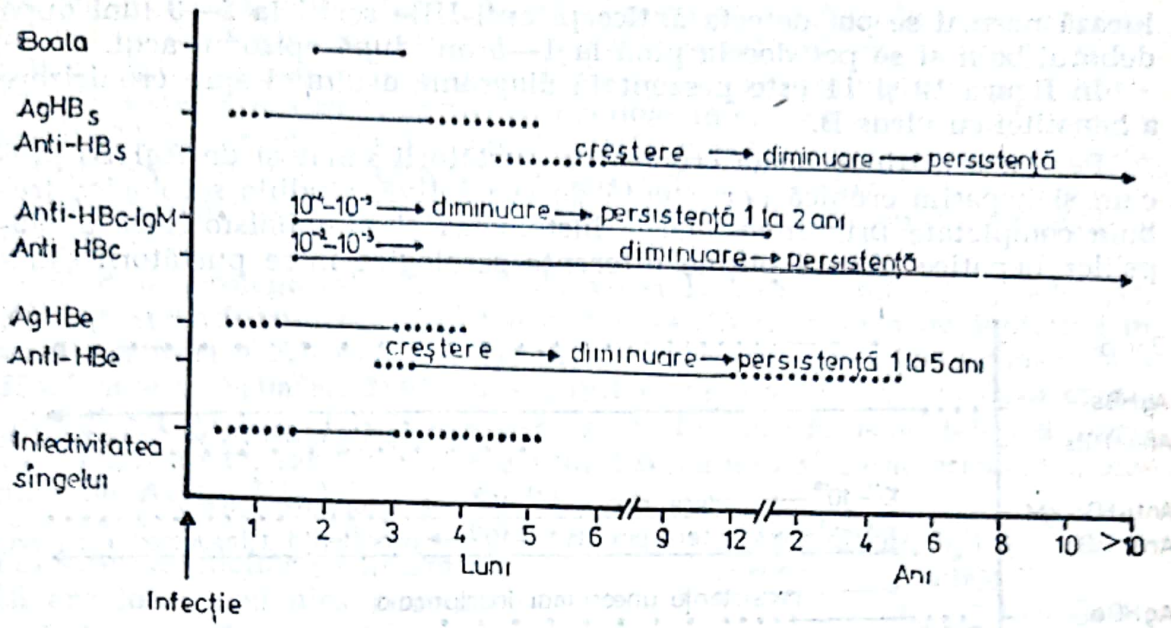


Fig. 9. Diagrama evoluţiei spre vindecare a hepatitei acute B (Roggendorf şi Deinhardt, 1983).

mult de 90% din bolnavi dezvoltă anticorpi anti-HBs. Demonstrarea anti-HBs este un indiciu sigur al faptului că episodul acut evoluează normal, că s-a dezvoltat imunitatea, cu sinteza de anticorpi neutralizanţi ai virusului.

Întotdeauna se constată anticorpi anti-HBc la debutul hepatitei acute cu virus B în stadiul precoce, majoritatea fiind din clasa IgM. Ei se detectează în serul bolnavilor pînă la 6—9 luni după debutul bolii, rare cazuri în concentraţii mici pînă la 2 ani. În cazul hepatitei acute B — AgHBs negativă la debutul bolii (5—10%) detectarea anti-HBc — IgM este singurul parametru diagnostic care dovedeşte prezenţa unei hepatite B recente. Deoarece şi în forma cronică a hepatitei B se pot găsi aceşti anticorpi la unii bolnavi, este adesea necesar să se determine titrul pentru diferenţierea de formă acută. În aceasta din urmă, la 70% din cazuri, titrul anti-HBc — IgM depăşeşte 10^{-4}, în timp ce în boala cronică titrul este sub 10^{-3} sau anticorpii lipsesc. După infecţia cu VHB, anti-HBc-IgG, ca şi anti-HBs persistă numeroşi ani, chiar toată viaţa. În acelaşi timp cu AgHBs, se decelează în serul bolnavilor, încă înainte de debutul bolii, prezenţa AgHBe. Ca şi în cazul AgHBs, titrurile ridicate ale AgHBe, care persistă mult timp, sugerează că boala va deveni probabil cronică. Descoperirea titrurilor înalte de AgHBe este strict corelată cu vizualizarea particulelor Dane prin microscopie electronică, cu o reacţie ADN-polimerazică pozitivă şi prezenţa AgHBc în ficat, cu alte cuvinte o replicare virală activă. În acest fel, AgHBe în ser constituie un marker important al infectivităţii.

S-a putut demonstra clar într-un studiu realizat de Beasley (1983) că mamele AgHBs şi AgHBe pozitive infectează nou-născuţii, în 90% din cazuri, cu VHB în momentul naşterii, în vreme ce mamele anti-HBe pozitive au infecţiozitate sub 10%. În hepatita acută cu virus B care evo-

Scanned with OKEN Scanner

luează normal se pot detecta anticorpi anti-HBe serici la 2—3 luni după debutul bolii și se pot decela pînă la 1—5 ani după episodul acut.

În figura 10 și 11 este prezentată diagrama evoluției spre cronicizare a hepatitei cu virus B.

Pentru a distinge boala cronică de purtătorii sănătoși de AgHBs precum și hepatita cronică persistentă de cea activă, studiile serologice trebuie completate prin investigarea histologică și imunohistologică a biopsiilor hepatice. Există puține diferențe serologice între purtătorii sănă-

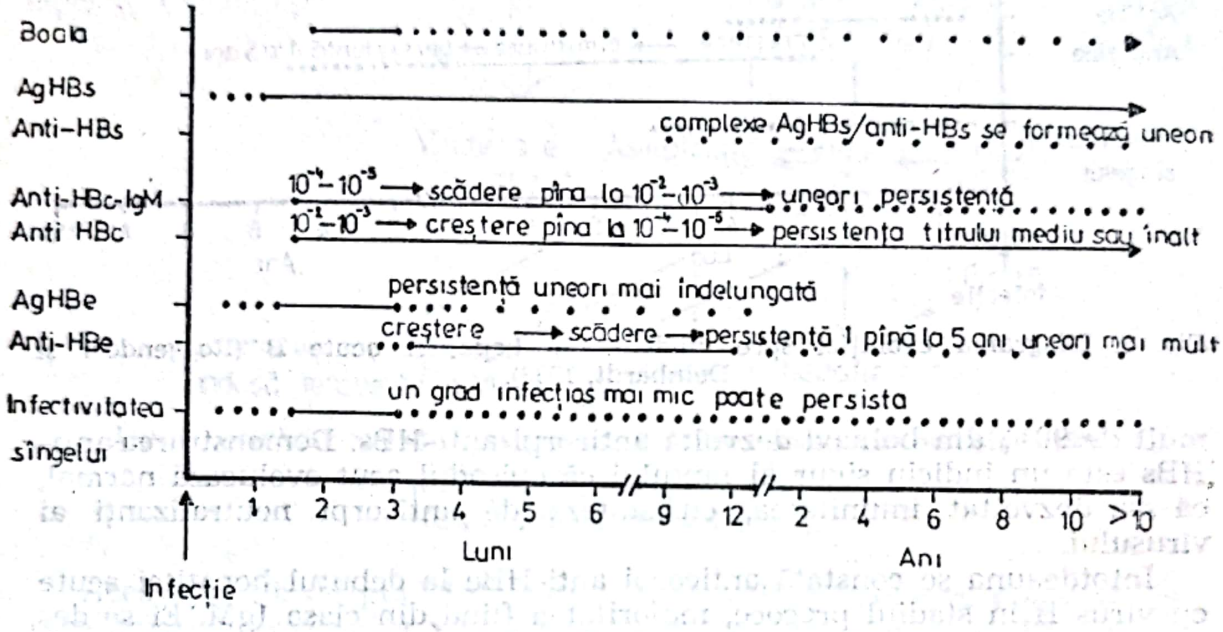


Fig. 10. Diagrama evoluției unei hepatite B persistente (Roggendorf și Deinhardt, 1983).

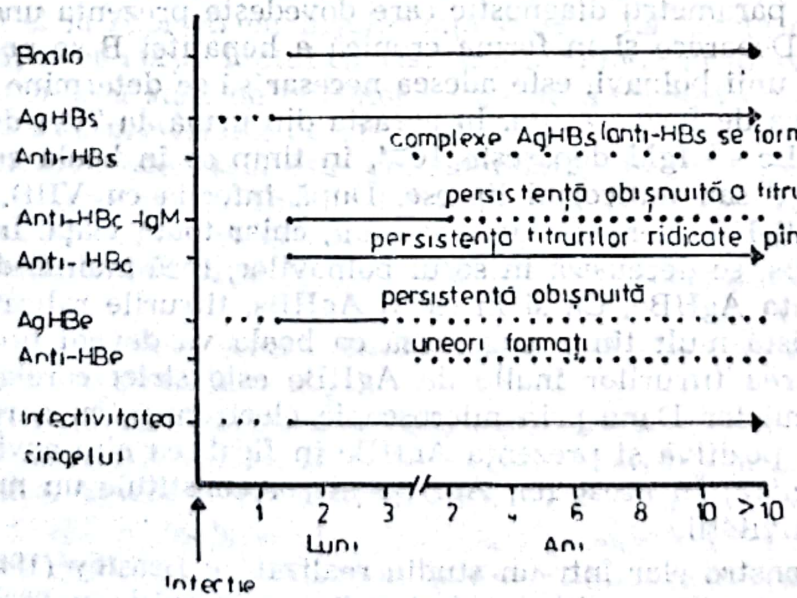


Fig. 11. Diagrama evoluției unei hepatite cronice active postvirale B (Roggendorf și Deinhardt, 1983).

Scanned with OKEN Scanner

toşi de AgHBs şi subiecţii cu hepatită persistentă. AgHBe nu este decelat la cele două grupuri decît într-o oarecare măsură, ca apoi să fie înlocuit de anti-HBe. Anti-HBc persistă la un titru mediu sau ridicat. Anti-HBc-IgM sînt mai rari şi se pot decela doar în concentraţii mici. În cursul unei HCA în ser persistă nu numai AgHBs ci constant şi AgHBe. Se poate considera că sîngele acestor bolnavi are infectivitate. În fine, în hepatita cronică activă anti-HBc persistă la un titru ridicat sau foarte ridicat (pînă la 10^{-6}).

Studiul serologic al hepatitei cu virus B, format din antigenele „s", „c", „e" şi anticorpii specifici s-a completat în timp prin evidenţierea în ser şi ţesuturi a ADN-ului VHB prin metode de hibridizare moleculară (Hoofnagle şi Schafer, 1986). S-a putut evidenţia calitativ şi doza cantitativ direct ADN—VHB în ser şi extracte tisulare folosind tehnica hibridizării „în spot", iar ulterior s-a reuşit separarea şi caracterizarea moleculei de ADN—VHB liber extracromozomial în celulele gazdei. Folosirea tehnicilor de hibridizare îşi are locul mai ales pentru caracterizarea cît mai fidelă a purtătorilor AgHBs care sînt pozitivi pentru AgHBe şi anti-HBe, respectiv după o seroconversie a AgHBe la bolnavi cu afecţiuni hepatice active.

În figura 12 se remarcă dinamica ADN-VHB şi corelaţia cu alţi markeri serologici în hepatita acută tip B. Purtătorii de AgHBs asimptomatici se caracterizează prin constelaţia anti-HBe pozitiv +ADN-VHB negativ. Ei pot fi sănătoşi sau cu afecţiune hepatică cronică inactivă. Extinderea modificărilor morfologice hepatice se orientează după durata afecţiunii hepatice active şi momentul seroconversiei AgHBe — anti-HBe.

Purtătorii asimptomatici cu ADN-VHB sînt rari în Europa de vest. În ţările cu statut de purtător de AgHBs cu frecvenţa mare, această constelaţie este mult mai frecventă la copiii care au dobîndit infecţia post-, respectiv perinatal sau în prima copilărie (Heijtink şi colab., 1984).

Nu este încă suficient lămurită valoarea a doi produşi genetici ai VHB care se codifică prin aşanumita regiune pre-S. Pe lîngă

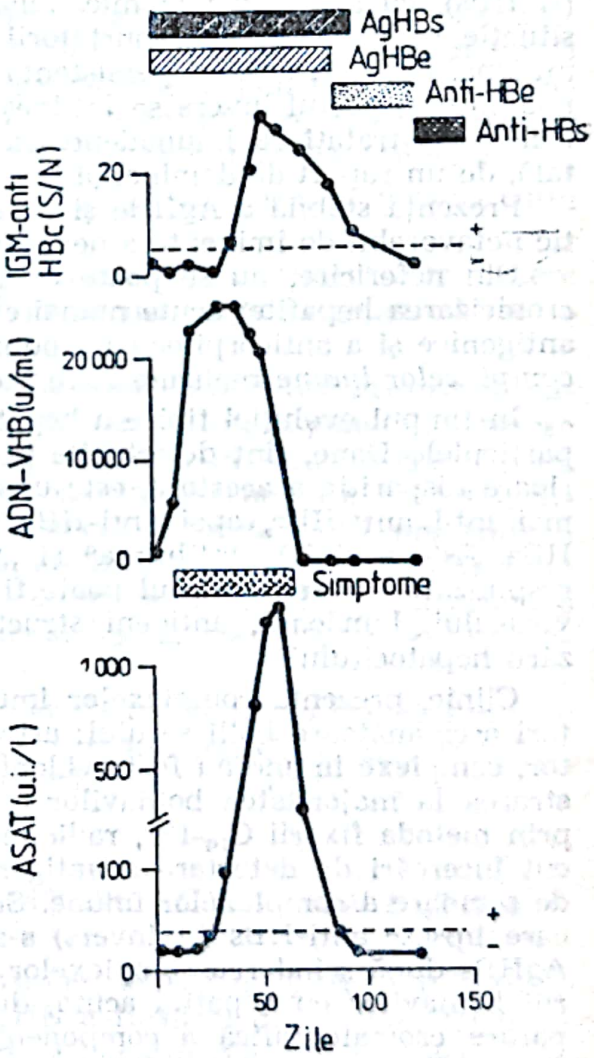


Fig. 12. Dinamica ADN—VHB în raport cu transaminaza ASAT, simptomele şi alţi markeri virali în hepatita acută B (Thomas şi colab., 1984).

Scanned with OKEN Scanner

proteinele principale ale AgHBs codificate prin regiunea S a ADN-VHB, s-au putut caracteriza două proteine secundare, pre-S_1 și pre-S_2 care pot fi evidențiate în ser prin metode imunologice rafinate și prin imunofluorescență în țesuturi. Produsele genetice pre-S sînt evidențiate mai ales în serurile bolnavilor cu replicare virală înaltă care sînt deci markeri suplimentari ai infecțiozității (Theilmann și colab., 1984).

Sintetic, reținem următoarele date cu valoare practică referitoare la sistemele antigenice ale virusului B:

Persistența AgHBs peste 8 luni sugerează cronicizarea hepatitei acute, iar anti-HBs în ser exclude cu mare probabilitate această eventualitate;

Prezența constantă și mai ales titrul înalt al anti-HBc constituie un bun indicator de evaluare a replicării virale active și de iminență a cronicizării, fiind util și pentru decelarea de mare sensibilitate a antecedentelor contactului cu virusul B;

Cu cît este mai mare numărul de celule fluorescente în citoplasmă (AgHBs), cu atît este mai mic numărul de nuclei fluorescenți (AgHBc), situație ce caracterizează purtătorii de HBs în ser, cu leziuni hepatice minime, hepatita cronică persistentă și unele ciroze posthepatitice macronodulare; aspectul invers se întîlnește în hepatita cronică activă, în special la cei tratați cu imunodepresoare. Nu este vorba de o excludere totală, de un raport de dominanță inversă;

Prezența stabilă a AgHBe și absența anti-HBe constituie un prognostic nefavorabil de iminență a hepatitei cronice active.

Din nefericire, nu se poate corela intensitatea leziunilor hepatice și cronicizarea hepatitei acute numai cu prezența independentă a sistemelor antigenice și a anticorpilor corespunzători, ci se impune evaluarea rolului *complexelor imune* realizate între aceștia.

În timpul evoluției tipice a hepatitei acute, AgHBs, AgHBe și, uneori, particulele Dane, sînt detectabile în ser în fazele precoce ale bolii. Ulterioara dispariție a acestora, este urmată de apariția anticorpilor specifici: mai întîi anti-HBc, apoi anti-HBe și pînă în convalescența tîrzie anti-HBs. Este posibilă „întîlnirea" și „unirea" antigenilor cu anticorpii corespunzători. Dar antigenul poate fi și de altă natură decît din structura virusului, bunăoară, antigeni structurali hepatici eliberați în urma lezării hepatocitului.

Clinic, prezența complexelor imune în ser este sugerată de manifestări asemănătoare bolii serului: artralgii, artrită, rash cutanat. În laborator, complexe imune au fost evidențiate în hepatita acută B prin demonstrarea la majoritatea bolnavilor a unei activități anticomplementare și prin metoda fixării C_{1q}-I^{125}, radioimunodozare cu celule Raji ș.a. S-au făcut încercări de detectare a antigenului incriminat prin variate metode de scindare a complexelor imune. Serul în care se găsește AgHBs dar în care lipsesc anti-HBs (și invers) s-a dovedit a avea anticorpi, respectiv AgHBs după scindarea complexelor imune. Crioproteinele izolate din serul bolnavilor cu hepatită acută, după disocierea acidă și ulterioara separare cromatografică a componenților, conțin AgHBs și anti-HBs. În fine, aplicarea testului radioimunologic de precipitare cu polietilenglicol și a unei radioimunodozări pe suport solid (considerate specifice pentru detectarea AgHBs cuplat cu anti-HBs de tip (IgG)) a evidențiat complexe imune AgHBs-anti-HBs în serul majorității bolnavilor cu hepatită acută,

Scanned with OKEN Scanner

înainte de a apare anti-HBs liberi. Concentrația maximă a complexelor apare după nivelul maxim al transaminazelor și bilirubinei, dar pot fi găsite și în prodromul hepatic, cînd bolnavii au frecvent manifestări cutanate, articulare, și, uneori, renale.

Simptomatologia hepatitei virale tip B este, în general, aceeași ca și hepatita acută virală A, dar mai gravă. Există însă și forme asimptomatice, extrem de periculoase, boala fiind depistată în faza cronică.

La copil se semnalează sindromul Gianotti-Crosti caracterizat prin: febră, limfadenită, acrodermatită papulară.

Boala se poate complica cu o glomerulonefrită membranară sau o periarterită nodoasă. Contrar cu ceea ce se întîmplă cu hepatita virală A, un procentaj din copiii cu hepatită B rămîn purtători și pot transmite boala, mai periculoși fiind purtătorii sănătoși, necunoscuți. În țările occidentale, unde cifra purtătorilor de AgHBs este inferioară la 1%, transmisia hepatitei virale B de către o mamă purtătoare de AgHBs copilului nounăscut va fi de 5—10%. Nou-născutul pare a tolera bine virusul B și dezvoltă, în mod obișnuit, o antigenemie în primele 6—8 săptămîni după naștere. Dacă mama a avut însă o hepatită B în cursul trimestrului 3 de sarcină sau dacă manifestă semne serologice de infecție, nou-născutul va putea face o hepatită manifestă clinic și chiar o hepatită fulminantă.

Hepatita fulminantă se poate produce, de asemenea, la nou-născutul transfuzat cu plasmă sau sînge.

Toți nou-născuții din mame cu AgHBs trebuie să primească la naștere o injecție de 0,5 ml de globulină hiperimună, injecția repetîndu-se la 1, 3, 6 luni.

Anomalia principală în explorarea funcțională hepatică este reprezentată de creșterea transaminazelor, a căror valori sînt, în general, cuprinse între 500—1 000 unități internaționale, cel puțin în faza inițială a bolii. Alte anomalii: creșterea bilirubinei (în special bilirubina conjugată), diminuarea colesterolului esterificat, creșterea inconstantă și moderată a fosfatazelor alcaline, creșterea moderată a imunoglobulinelor. Evoluția este favorabilă în marea majoritate a cazurilor. În 1—2‰, se dezvoltă o insuficiență hepatică gravă cu encefalopatie a cărei evoluție este, în general, gravă.

Se înțelege sub numele de hepatită virală colestatică o hepatită în care colestaza este foarte accentuată și foarte prelungită. Cu toată durata lor, hepatitele colestatice evoluează, în general, spre vindecare.

VII.4. *INFECȚIA CU VIRUS HEPATITIC NON A, NON B* (VHC)

Dezvoltarea metodelor foarte sensibile de recunoaștere a infecțiilor cu virusul hepatitei acute, VHA și VHB a furnizat dovezi neîndoielnice că multe cazuri care pot fi etichetate ca hepatită virală sînt cauzate de un alt virus, diferit de VHA, VHB virusul Epstein-Barr sau citomegalic. Aceste cazuri au fost descrise pentru prima dată de Prince și colab. (1974) la bolnavii cu hepatită posttransfuzională, cu incubație lungă.

Scanned with OKEN Scanner

Alter (1980) a creat termenul de hepatită NANB pentru hepatitele posttransfuzionale care se deosebesc serologic de cele cu altă etiologie, îndeosebi cu virus B. Argumentarea a fost adusă ulterior introducerii tehnicilor de mare sensibilitate pentru depistarea infecției cu VHA și VHB.

Hepatita NANB este o complicație majoră a transfuziilor de sînge și a unor derivați de plasmă, ca factorii de coagulare VIII și IX. În țările unde donatorii de sînge sînt verificați cu teste foarte sensibile pentru AgHBs, hepatita NANB se întîlnește la majoritatea cazurilor de hepatită acută posttransfuzională: bolnavi supuși hemodializei, plasmaferezei cu transplante renale și de măduvă osoasă, hemofilici, operații pe cord deschis și chiar subiecții care abuzează de medicație intravenoasă.

Excluderea donatorilor de sînge AgHBs pozitivi prin folosirea tehnicilor radioimunologice a scăzut incidența hepatitelor posttransfuzionale numai cu 30%. Deinhardt (1977) a stabilit, că 90% din hepatitele posttransfuzionale sînt determinate de infecția cu un virus deosebit de VHA și VHB.

În 1978, s-a evidențiat în SUA o structură virusală în serul provenit de la bolnavi cu hepatită posttransfuzională fără AgHBs. Sirachi și colab. (1978) denumesc AgHC un antigen evidențiat prin imunodifuziune la majoritatea bolnavilor cu hepatită acută posttransfuzională cu incubație și evoluție prelungită.

Prince și colab. (1979) precizează existența a două antigene distincte asociate virusului hepatitei NANB:

1. AgHCs localizat la periferia unor particule care nu realizează reacția de imunodifuziune încrucișată cu serul anti-HBs;

2. AgHCe care nu determină reacție de imunodifuziune încrucișată cu serul anti-HBe.

Existența acestor două antigene sugerează plurietiologia hepatitei NANB, fie că e vorba de agenți patogeni distincți, fie de tulpini diferite ale aceluiași virus.

Incubația hepatitei NANB este de cel puțin 40 de zile, dar poate fi și mai lungă. Boala evoluează adesea subclinic sau cu manifestări mai moderate decît hepatita cu virus B. Totuși, evoluția fulminantă cu o rată a mortalității de peste 50% a fost găsită de Mathiesen și colab. (1980).

Incubația hepatitei NANB este, de obicei, lungă, dar s-au descris și variante cu perioadă scurtă. Aceasta nu implică însă existența unor specii virale distincte ci mai degrabă diferențe în ceea ce privește doza infectantă (Müller, 1982).

Diagnosticul hepatitei NANB este deosebit de dificil, precizarea etiologiei putînd fi adusă de teste imunologice de mare sensibilitate, care se adaugă criteriilor anamnestice și epidemiologice. Numai în ultimii ani s-au elaborat tehnici radioimunologice care sînt pe cale de extindere.

Recent s-a demonstrat o corelație semnificativă între prezența anticorpilor anti-HBc la donatori și prezența hepatitei NANB la cei care primesc sînge de la aceștia (Alter și Holland, 1984). Constanta sugerează o relație posibilă între VHB și VNANB, deși aceasta este deocamdată doar speculativă. Ceea ce este cert e faptul că evidențierea anti-HBe la donatori previne în proporție de 33% hepatita posttransfuzională.

Evidențierea în țesutul hepatic al VNANB este posibilă prin imunofluorescența efectuată cu ser de convalescent sau de la cimpanzei cu in-

Scanned with OKEN Scanner

fecție experimentală. VNANB se decelează în nucleul hepatocitelor din punctele hepatitice (Kabiri și colab., 1979). Actualmente cea mai valoroasă metodă de precizare a diagnosticului este aceea a modificărilor ultrastructurale în biopsiile hepatice: alterarea reticulului endoplasmatic cu formare de tuburi și alterări nucleare cu realizarea unor agregate de particule de diferite dimensiuni.

În țara noastră, Babeș și colab. (1980) au evidențiat prin imunodifuziune prezența unui antigen care reacționează cu seruri prelevate de la politransfuzați, negativi pentru VHB, în sîngele bolnavilor cu hepatită posttransfuzională AgHBs negativă. Acest antigen a fost evidențiat la 50% din hepatitele posttransfuzionale, cu mare probabilitate aparținînd unui sistem antigenic NANB.

Mattson L. și colab. (1989) au sistematizat cunoștințele privind hepatita acută și cronică non-A, non-B contribuind la aprofundarea problemei.

Hepatita non-A, non-B a fost constatată în toate zonele globului, frecvența din totalul hepatitelor acute variind de la 8—86%, cea mai mare răspîndire constatîndu-se în Nepal, unde se găsește „forma enterică" de hepatite non-A, non-B, cu transmitere fecal-orală.

Grupele epidemiologice ale hepatitei NANB se clasifică după cea mai probabilă cale de transmitere:

1) Hepatita NANB prin sînge și produse din sînge;
2) Hepatita NANB după administrarea i.v. a unor medicamente;
3) Hepatita NANB cu mod de transmitere fecal-oral;
4) Forme sporadice cu alte căi de transmitere (neobișnuite).

De regulă, 50% din totalul episoadelor de hepatite NANB se asociază cu transfuzia de sînge sau terapia endovenoasă, iar restul sînt etichetate ca fiind sporadice.

Hepatita posttransfuzională poate fi cauzată de virusul hepatitei B, NANB, citomegalovirus și, rareori, de virusul Epstein Barr. Testarea tuturor eșantioanelor de sînge pentru AgHBs a suprimat aproape în totalitate etiologia posttransfuzională a hepatitei cu virus hepatitic B, astfel încît în prezent hepatita NANB este cea mai comună formă de hepatită posttransfuzională (90% din cazuri). Riscul crește în cazul administrării unor produse cu anumite amestecuri de sînge (de la mai mulți donatori!). Pacienții cu coagulopatie care au primit factori transfuzabili obținuți din „amestecuri" de sînge prezintă un mare risc de a dezvolta o hepatită NANB. Astfel, transfuziile cu factori VIII și IX, crioprecipitat, fibrinogen, leucocite, au fost cel mai frecvent incriminate în transmiterea hepatitei NANB. Există studii care au raportat apariția hepatitei NANB după administrare i.v. de imunoglobuline. În clinicile de nefrologie cu unități de hemodializă, virusul hepatitei NANB a devenit o cauză comună de hepatită nu numai în rîndul pacienților ci și a personalului medico-sanitar. Înainte de dozarea sistematică a antigenului HBs în sînge, hepatita cu virus B era în aceste secții problema majoră. În jur de 15% din pacienții cu hemodializă cronică au nivel crescut de alanin-aminotransferază serică pentru perioade lungi, în absența markerilor serologici ai virusurilor hepatotrope cunoscute. Hepatita NANB a fost găsită în număr mai mare și în centrele de plasmafereză. S-a comunicat și posibilitatea transmiterii peri- și postnatale a hepatitei NANB de la o mamă infectată la copilul ei.

Scanned with OKEN Scanner

Dintre hepatitele acute transmise prin injecţii intravenoase 23—39% au fost etichetate ca fiind date de virusul hepatitic NANB, în unele ţări aceasta fiind calea cea mai frecventă de transmitere a hepatitei NANB.

Hepatita NANB produsă prin contaminarea cu fecale a apei potabile a fost dovedită în 1980 în Kashmir, descriindu-se chiar epidemii (în India). Forma enterică, cazuri sporadice, a fost descrisă în Asia de sud-est, URSS, Africa, Mexic.

Agenţii NANB

Virusul NANB a fost evidenţiat mai ales în flacoanele cu sînge. Acest tip de hepatită poate fi transmis la cimpanzei prin sînge de la donatori de sînge, de la pacienţi suferind de hepatită acută posttransfuzională NANB şi de la pacienţi cu hepatită cronică NANB. Cimpanzeii prezintă creşteri uşoare ale aminotransferazelor serice şi modificări hepatice histopatologice distincte. Transmiterea agenţilor NANB din sînge, de la un cimpanzeu la altul s-a putut, de asemenea, realiza, dovedind cauza virală a acestei hepatite. Starea prelungită de purtător pentru agentul hepatitei NANB a fost dovedită la oameni şi cimpanzei. Există multe observaţii care sugerează că hepatita posttransfuzională este cauzată de un virus, infectivitatea fiind asociată cu prezenţa aşa-numitului „hepatocyte tubule-forming agent" = TFA (Bradley, D.W. şi Maynard, J.E., 1986), cu o lungime de 30—60 nm. TFA poate fi găsit în ficatul infectat sau plasmă, prin procedeul ultracentrifugării, metodă folosită frecvent în scopul purificării virusurilor mici cu înveliş de ARN. La cimpanzei, s-a dovedit că hepatita NANB se poate însoţi de o suprainfecţie cu virus hepatitic A şi virus hepatitic B, sugerînd astfel o interferenţă virală.

Prezenţa activităţii reverstranscriptazei (RT) în serul pacienţilor cu hepatită NANB şi a particulelor asemănătoare retrovirusurilor („retrovirus-like particles") în cultură, a fost dovedită în celulele hepatice ale cimpanzeilor contaminaţi cu virus NANB (Seto, B. şi colab., 1984). Cu toate acestea, alte cazuri bine documentate de hepatită posttransfuzională şi de hepatita sporadic NANB au fost negative pentru activitatea reverstranscriptazei. Găsirea de particule retrovirus-like în celulele hepatice ale cimpanzeilor poate fi explicată de inducerea fenomenului de către un retrovirus latent nerelaţionat cu particulele NANB. Studii ulterioare indică faptul că mărimea mică a agentului hepatitei NANB îl exclude din retrovirusuri (Bradley, D. W. şi Maynard, J. E., 1986).

Există numeroase indicii ale existenţei mai multor agenţi NANB în hepatitele posttransfuzionale: multiple pusee de hepatită la pacienţii transfuzaţi cu produse de sînge; perioada de incubaţie mult prea diferită (sau prea lungă, sau prea scurtă), comportamentul foarte diferit al alanin-aminotransferazei (ALAT) în cursul bolii la pacienţi şi rezultatele studiilor încrucişate efectuate la cimpanzeii infectaţi cu sînge sau cu produse din sînge. De asemenea, apariţia diferitelor modificări ultrastructurale în hepatocitele cimpanzeilor infectaţi şi observarea unor multiple şi secvenţiale episoade de hepatită cu VNANB la cimpanzei, sugerează că există mai mulţi agenţi sanguini ai hepatitei NANB (Bradley, D. W. şi colab., 1983).

Scanned with OKEN Scanner

Astfel, s-a încercat descrierea unui al doilea agent NANB, care ar induce modificări intracelulare similar celor găsite în celulele infestate cu picornavirusuri. Sînt însă necesare studii suplimentare.

Relativ recent, identificarea unui virus transmis prin sînge, cauzînd majoritatea cazurilor de hepatite NANB posttransfuzional, a fost raportată de corporația Chiron (Candidate Cause identified of non-A, non-B virus, Nature 333 : 195, 1988), fără a se publica detalii.

În prezent, nu există teste serologice specifice comerciale pentru diagnosticul hepatitei NANB posttransfuzionale.

Agentul care cauzează forma enterică de hepatite NANB a fost identificat relativ recent (Balayan, M. S. și colab., 1983). Astfel, a fost identificat un virus de mărimea 27—34 nm în scaunul bolnavilor cu hepatita NANB forma enterică. Acesta pare să aparțină grupului Calicivirusurilor (Bradley, D. W. și colab., 1988). Transmiterea acestui virus unui voluntar uman, folosind extracte din scaunul unor pacienți infectați, a dus la regăsirea virusului în fecalele pacientului voluntar. Analiza anticorpilor serici față de acest virus din probe recoltate din diferite părți ale lumii a arătat reacții încrucișate, ceea ce indică că un singur virus cauzează hepatita NANB enterică.

Aspecte clinice ale hepatitei acute NANB

Incubația hepatitei NANB posttransfuzională variază între 2—26 săptămîni, cu o medie de 7—8 săptămîni. Peste 80% din cazuri apar între 5—12 săptămîni după transfuzie. Perioade mai scurte de incubație au fost observate după transfuzii de factor VIII și transplante de măduvă osoasă. Boala acută, indiferent de calea de transmitere, este subclinică în majoritatea cazurilor, mai puțin de o treime din bolnavi devenind icterici. Nivelul maxim al ALAT este, de obicei, mai mic decît în hepatita A și B.

Cu toate acestea, hepatita NANB poate lua o alură fulminantă, în unele părți ale lumii fiind cea mai comună cauză de hepatită fulminantă. În ansamblu, hepatita NANB cu evoluție fulminantă este rară, dar prognosticul este sever, numai 10% din pacienții cu comă grad IV supraviețuind, față de 43% în cazul hepatitei cu virus hepatitic A și 17% cu virus hepatitic B. Anemia aplatică este una din complicațiile rare dar posibile ale hepatitei acute cu VNANB.

Forma enterică a hepatitei NANB prezintă adesea fenomene colestatice, iar mortalitatea mare de 10—25% a fost raportată mai ales la femeile gravide. În rest, trebuie subliniat că forma enterică seamănă atît clinic, cît și epidemiologic cu hepatita tip A. Incubația variază între 2 și 9 săptămîni, cu o medie de 6 săptămîni. Frecvența pare să fie mare la adulții tineri, dar a fost descrisă și o epidemie în rîndul copjilor (Arankalle V. A. și colab., 1988).

Aprecierea prognosticului hepatitei NANB este o problemă foarte pretențioasă. Judecînd după nivelul ALAT după 6 luni de la episodul acut, 50% din cazurile de hepatită NANB posttransfuzională se cronicizează. Procentul de cronicizare la formele după injecția i.v. și în cele sporadice pare să fie mai mică, dar la pacienții hemofilici este mai mare de 50% (!). La copiii infectați postnatal, rata de cronicizare este de 25%.

Scanned with OKEN Scanner

În hepatita NANB forma enterică nu s-au semnalat cazuri de cronicizare.

Interesantă este cunoașterea aspectului histopatologic al hepatitei NANB cu evoluție spre cronicitate.

Tabelul 14

Sintetizează cunoștințele de pînă acum în această problemă (Mattson L., 1989)

Tipul de hepatită NANB	Nr.	CPH/CLH %	CAH %	CAH/CI %	Bibliografie citată
Posttransfuzională	95	38	43	19	Dienstag J. L., Alter H. J. (1986)
Postinfecție intravenoasă	7	100	0	0	Rakela Y., Redeker A. G. (1979)
	5	60	40	0	Jové Y. și colab. (1988)
	3	100	0	0	Mathieson R. și colab. (1986)
	47	83	4	13	Wejstal R. și colab. (1988)
Sporadic	6	83	17	0	Mathieson R. și colab. (1986)
	4	50	25	25	Bamber M. și colab. (1981)
	25	72	28	0	Jové Y. și colab. (1988)
	3	100	0	0	Realdi G. și colab. (1983)
	25	60	12	28	Wejstal R. și colab. (1987)
	3	100	0	0	Rakela J. și Redeker A. G. (1979)

CPH=hepatita cronică persistentă
CLH=hepatita cronică lobulară
HAH=hepatita cronică activă
CI=ciroză

Rezultă că aproximativ 20% din cazuri evoluează spre ciroză, iar hepatita cronică activă este găsită la peste 50% din formele cronice ale hepatitei NANB posttransfuzională.

În formele produse prin injecții i.v. și în cele sporadice, aspectul histologic comun este cel de hepatită cronică persistentă, dar urmărirea, pe o perioadă îndelungată de timp, arată că o parte din această ultimă categorie pot dezvolta ciroză hepatică.

Pacienții cu hipogamaglobulinemie și hepatită cronică NANB, produsă după administrare de imunglobuline i.v., dezvoltă ciroza într-un procent mare, iar hemofilicii cu hepatită cronică NANB dezvoltă ciroza într-un procent de 13—26%.

Studiile pe termen lung ale lui Dienstag (citat de Mattson, L.) arată că 2—3% din pacienții cu hepatită cronică posttransfuzională NANB au decedat prin insuficiență hepatică. Rata de supraviețuire după 4,5 ani a fost

Scanned with OKEN Scanner

de 70% la cazurile la care biopsia hepatică a arătat hepatită cronică activă cu „bridging necrosis" sau ciroză, față de 90% la cazurile cu hepatită cronică persistentă. Prognosticul îndepărtat al bolnavilor cu forma persistentă pare să fie mai bun decît al celor cu forma activă. De obicei, hepatita cronică, persistentă este considerată o entitate benignă. Cu toate acestea, diferențierea hepatitei cronice persistente de hepatita cronică activă cu activitate moderată este dificilă, mai ales la bolnavii cu leziuni limitate.

Dacă există riscul carcinomului hepatocelular la bolnavii cu hepatite NANB în antecedente este discutabil. Dezvoltarea carcinomului hepatocelular a fost raportată la un pacient cu hepatită cronică, după 19 ani de la episodul acut al hepatitei NANB posttransfuzională (Kiyosawa, K. și colab., 1984). Biopsia hepatică inițială a acestui bolnav a fost clasificată ca hepatită cronică persistentă, trecînd apoi prin stadiile de hepatită cronică activă și ciroză, înainte de apariția carcinomului hepatocelular.

Tabor (citat de Mattsson, L.) descrie 5 cazuri de carcinom hepatocelular apărut la pacienți cu hepatita cronică NANB. Alte cazuri au fost comunicate în Japonia, problema rămînînd o preocupare în continuare a multor cercetători.

Profilaxia hepatitei cu virus NANB

În lipsa unor teste de depistare a agenților NANB, măsurile aplicate pentru reducerea hepatitei NANB posttransfuzionale sînt nespecifice. Cea mai importantă măsură este folosirea sîngelui numai de la donatori voluntari. În acest mod, în țările Europei de nord și în S.U.A., rata hepatitei NANB la multitransfuzați este redusă la 2—10%. Au fost propuse teste indirecte de depistare a hepatitei NANB. Determinarea ALAT serice în sîngele ce urmează a fi donat reduce riscul transmiterii bolii cu 30%. Unii autori au corelat transmiterea virusului NANB cu prezența anti-HBc, reușind astfel să prevină cu 40% incidența hepatitei NANB (Stevens, C.E. și colab., 1984, Koziol, D. E. și colab., 1986).

Avertizarea asupra riscului transfuziilor, îmbunătățirea tehnicilor chirurgicale și acceptarea unor valori mai mici pentru hematocrit postoperator, a dus, în unele centre, la reducerea transfuziilor de sînge. Trebuie redusă, de asemenea, la minimum utilizarea derivatelor din sînge. Donatorii implicați în apariția hepatitei NANB posttransfuzională sînt excluși din listele de voluntari.

Administrarea de imunoglobuline cu scopul prevenirii hepatitei NANB posttransfuzionale a dus la rezultate contradictorii. Oricum imunoglobulinele administrate după transfuzii de sînge de la donatorii voluntari nu au redus incidența hepatitei acute și cronice NANB posttransfuzionale.

Sanchez-Quijano A. și colab. (1988) au administrat imunoglobulinele cu o săptămînă înainte de transfuzie, constatînd la lotul lor un număr redus de cazuri de hepatită acută NANB și nici un caz de cronicizare.

Administrarea de imunoglobulină după inoculare de factor VIII la cimpanzei și după înțepătură accidentală cu ac de seringă la om, s-a dovedit a fi eficientă, așa încît în astfel de situații se poate recomanda administrarea profilactică intramusculară de imunoglobuline. Observația conform căreia hepatita NANB poate fi transmisă prin administrare de imunoglobuline i.v. rămîne o enigmă, de vreme ce administrarea intra-

Scanned with OKEN Scanner

musculară de imunoglobuline poate avea efect profilactic față de agenții hepatitei NANB.

Tratament. Studiile lui Hoofnagle, J. H. și colab. (1986, 1988), Thomson, B. și colab. (1987), Schwarcz, R. și colab. (1988), Jacyna, M. R. și colab. (1989), dovedesc un efect benefic și îndelungat după tratament cu *alpha-interferon* la pacienți cu hepatită cronică NANB, constatîndu-se normalizarea transaminazelor și ameliorarea histologică.

Prevederea cronicizării prin aprecierea inflamației și fibrozei din suferința hepatică prin metode neinvazive

Dezvoltarea cirozei este determinată de gradul fibrozei din cursul hepatitei cronice și se evaluează de rutină prin biopsii hepatice.

În ultimii ani au fost propuse alte mijloace, prin simple analize de sînge pentru a aprecia fibroza, respectiv ciroza. În acest context, s-a folosit determinarea concentrației propeptidului aminoterminal al procolagenului de tip III (P III NP) și hialuronanul.

P III NP este derivat din procolagenul tip III în timpul sintezei sau în procesul de turnover al țesutului conjunctiv, ca răspuns la un proces fibrotic. P III NP este captat și degradat de către celulele endoteliale hepatice. Evaluarea nivelului seric al P III NP s-a făcut nu numai în hepatopatii ci și în alte boli ca: fibroza pulmonară, mielofibroza și artrita reumatoidă juvenilă. Torres-Salinas, M. și colab. (1986) și Annoni, G. și colab., (1986) au găsit o corelație între nivelul seric al P III NP și fibroza hepatică, dar alții nu au putut face o asemenea corelație (Surrenti, C. și colab. 1987). Același lucru s-a întîmplat și în cazul inflamației hepatice. Analiza P III NP în hepatita acută A și B a arătat nivele ridicate în faza acută, cu valori mai mari la cei care dezvoltau o hepatită cronică agresivă, comparativ cu cei care aveau o hepatită cronică persistentă și față de cazurile în curs de vindecare. Astfel, P III NP poate să servească drept marker al cronicizării și mai ales al evoluției spre ciroză a hepatitei acute virale.

Hialuronanul este un polizaharid sintetizat de majoritatea celulelor și distribuit în spațiul extracelular. După intrarea în circulație pe cale limfatică, hialuronanul este rapid epurat din sînge și degradat de celulele endoteliale din ficat (Smerdsr, D. B. și colab. (1984), citați de Mattson, L.). Creșterea nivelului seric al hialuronanului a fost înregistrată la adult în ciroza alcoolică și în ciroza biliară primară. Despre nivelul hialuronanului în hepatitele prelungite și cronice, cunoștințele sînt încă reduse. În hepatita acută virală, în primele 2 săptămîni, nivelul hialuronanului este mult crescut, urmat de o normalizare rapidă. Nivele crescute ale hialuronanului s-au mai înregistrat și în alte boli: artrita reumatoidă, mezoteliom, septicemii.

VII.5. *INFECȚIA CU VIRUS D*

În 1977, Rizzetto și colab. au evidențiat prin imunofluorescență, în nucleii hepatici ai bolnavilor cu hepatită cronică AgHBs pozitivi, incluzii cu contur circular sau cu localizare incertă. Acest aspect a fost considerat

Scanned with OKEN Scanner

inițial ca o variantă antigenică a virusului B, dar cercetările ulterioare au demonstrat că este un agent cu proprietăți distincte de acelea ale VHB, denumit „delta" (VHD).

VHD este o nucleoproteină formată dintr-o moleculă centrală de RNA, foarte mică, inclusă într-o proteină cu greutate moleculară de 68 000 daltoni. Acest virus este defectiv, avînd nevoie pentru replicare și infectivitate de prezența virusului hepatitic B, al cărui antigen de suprafață îl învelește la exterior (fig. 13).

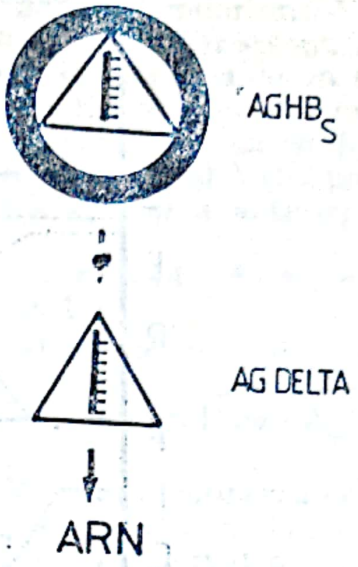


Fig. 13. Structura virusului delta (Trepo și Rizzetto, 1986).

Particularitatea agentului delta este aceea că se găsește numai în cazurile de hepatită de tip B, pentru replicare avînd nevoie de învelișul VHB. Virusul este patogen pentru om și cimpanzeu numai în măsura în care există concomitent o infecție cu virus B sau sînt purtători cronici de AgHBs (Rizetto, 1983).

Pentru evidențierea infecției cu VHD se determină anticorpii anti-D, iar mai recent dozarea imunoenzimatică a antigenului în ser (Shattock, Morgan, 1984). Este posibilă și localizarea imunohistologică în țesutul hepatic cu anti-VHD marcat (Rizetto, 1983).

Pentru diagnosticul serologic al unei hepatite acute VHD, cea mai sensibilă metodă este evidențierea prin ELISA în primele două săptămîni de boală. Seroconversia spre anti-VHD are loc, de obicei, după a 6-a săptămînă de boală. Determinarea anti-VHD din clasa IgM s-a dovedit a nu fi un marker fidel al afecțiunilor acute cu VHD (Buti și colab., 1986).

Două căi de infectare cu VHD sînt posibile: infecție simultană cu VHD sau suprainfecție a unui purtător cronic de AgHBs. Prezența anticorpilor anti-HBc de tip IgM la un bolnav cu AgHBs și AgHD semnifică o infecție simultană, în timp ce absența anticorpilor anti-HBc de tip IgM la un pacient cu AgHBs și AgHD corespunde unei suprainfecții (Ch. Sicot, 1990). Persoanele care sînt imune față de VHB, adică au anticorpi anti-HBs sînt protejate și față de infecția cu VHD. În cazul unei infecții simultane cu VHB și VHD, evoluția hepatitei acute corespunde în mare măsură cu aceea a unei hepatite B pure. Sinteza VHD urmează antigenemiei HBs și se termină cînd se oprește aceasta.

Supraadăugarea VHD are semnificație clinică deosebită. Astfel, dacă la o infecție cu VHB, hepatita acută fulminantă se dezvoltă la 0,1—1% din bolnavi, în infecția concomitentă frecvența formelor grave este cuprinsă între 2 și 20%.

Suprainfecția cu VHD poate apare atît la purtători asimptomatici de AgHBs cît și la bolnavi cu hepatită cronică postvirală B. Purtătorii asimptomatici de AgHBs dezvoltă, de regulă, după suprainfecția cu VHD o hepatită cronică care evoluează preponderent activ.

La bolnavii cu hepatită cronică B deja existentă, adăugarea infecției cu VHD crește semnificativ activitatea inflamatorie și accelerează

Scanned with OKEN Scanner

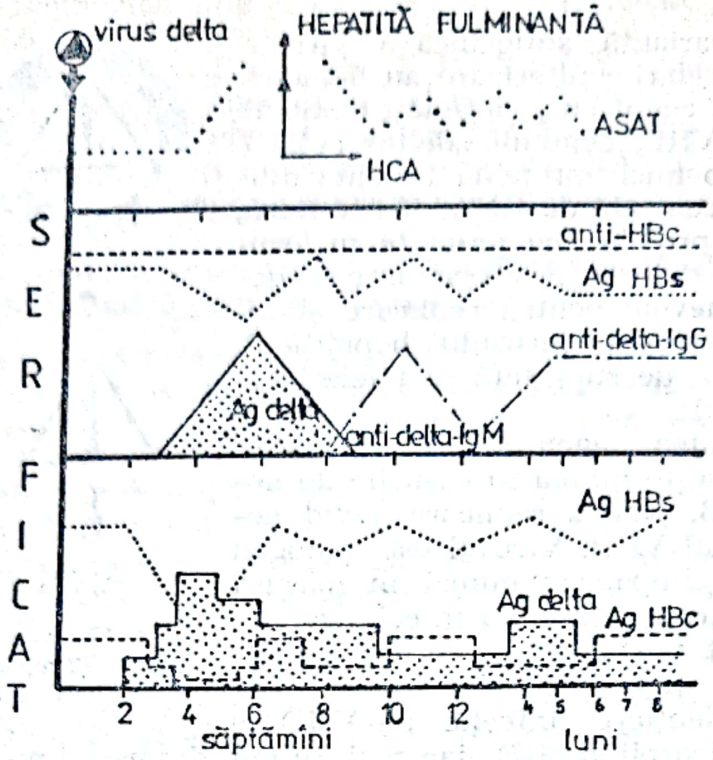


Fig. 14. Modificările biochimice, serice şi histoimunologice din infecţia simultană cu virus B şi delta (primoinfecţie dublă), (Trepo şi Rizzetto, 1986).

trecerea în ciroză cu prognostic infaust, hepatita cronică persistentă fiind rară precum şi hepatita cronică lobulară.

1. *Primoinfecţia dublă cu VHB şi VHD* (fig. 14, 15) prin contaminarea simultană a unei gazde receptive antrenează, după o incubaţie variabilă, o primă fază de hepatită B cu AgHBs seric şi AgHBc hepatic (Trepo şi Rizzetto, 1986).

A doua fază constă în replicarea agentului delta, care se realizează una sau două săptămîni mai tîrziu însoţită de citoliză hepatică.

Odată cu apariţia VHD în ficat, scade AgHBc. Doar excepţional, în formele cele mai virulente, se evidenţiază o antigenemie delta. După o durată scurtă sincron cu concentrarea maximă a Ag delta intrahepatic, antigenemia delta se întrerupe brusc în cîteva zile. Ea este urmată de o seroconversie anti-VHD serică, în timp ce în ficat poate persista mult timp (Rizzetto şi colab., 1983). Spre deosebire de anticorpii anti-HBc, anticorpii anti-VHD nu persistă indefinit după infecţia acută.

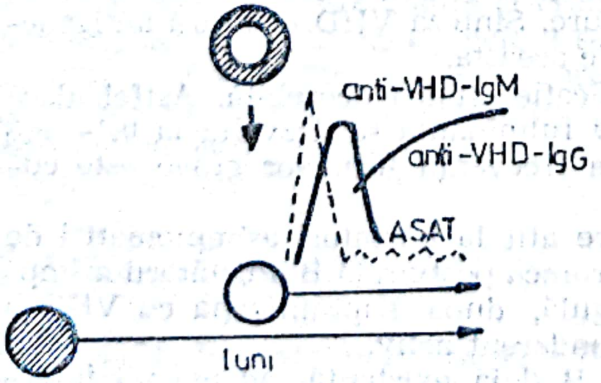


Fig. 15. Infecţie delta suprapusă unei infecţii cu VHB (Sabău, 1986).

În practica clinică, infecţiile acute cu VHD sînt rar asociate unui episod de antigenemie detectabilă. Infecţia cu VHD este

Scanned with OKEN Scanner

recunoscută serologic cel mai adesea prin apariţia anticorpilor anti-VHD care, la rîndul lor, în infecţia acută sînt tranzitorii şi la titru scăzut. Iniţial, răspunsul este de tip IgM care nu este urmat întotdeauna de un răspuns cu anticorpi din clasa IgG. Infecţia cu VHD poate fi total mută serologic, singura probă a infectivităţii fiind demonstrarea sa în ficat.

Diagnosticul serologic al primoinfecţiei duble cu VHB şi VHD poate fi afirmat pe coexistenţa anticorpilor anti-HBC—IgM şi a anticorpilor anti-VHD.

2. *Suprainfecţia cu VHD* subînţelege apariţia succesivă a infecţiei cu acest agent la un subiect deja infectat cu VHB (fig. 16).

S-a demonstrat că în colectivităţile cu portaj cronic mare de VHB, susceptibilitatea infecţiei cu VHD este extrem de mare. Marinucci (1986) evidenţiază infecţia cu VHD la 7 din 10 bolnavi cu sindrom Down AgHBs pozitiv.

Spre deosebire de transmiterea perinatală a VHB în menţinerea endemicităţii, transmiterea verticală a VHD nu este pe deplin lămurită. Aceasta a fost bine studiată la cimpanzei la care s-a observat o sinteză masivă de AgHD intrahepatic, constant urmată de antigenemie delta cu apariţia unor particule virale în număr mare. Această „explozie delta" antrenează inhibiţia majoră a expresiei antigenelor VHB în ser (HBc, HBe) şi ficat (HBc) care diminuă şi poate chiar dispare (Frommel şi colab., 1983). Această amplificare a replicării VHD la subiecţii purtători de VHB se explică prin marea cantitate de AgHBs disponibil pentru asamblarea virusului defectiv (VHD).

La om, se pare că trecerea în cronicitate este frecventă în cazul suprainfecţiei şi rară în cazul primoinfecţiei duble (Colombo şi colab., 1983).

Una din enigmele infecţiei cronice cu VHD cronică a fost imposibilitatea de a pune în evidenţă o antigenemie delta în ciuda dovezii sinte-

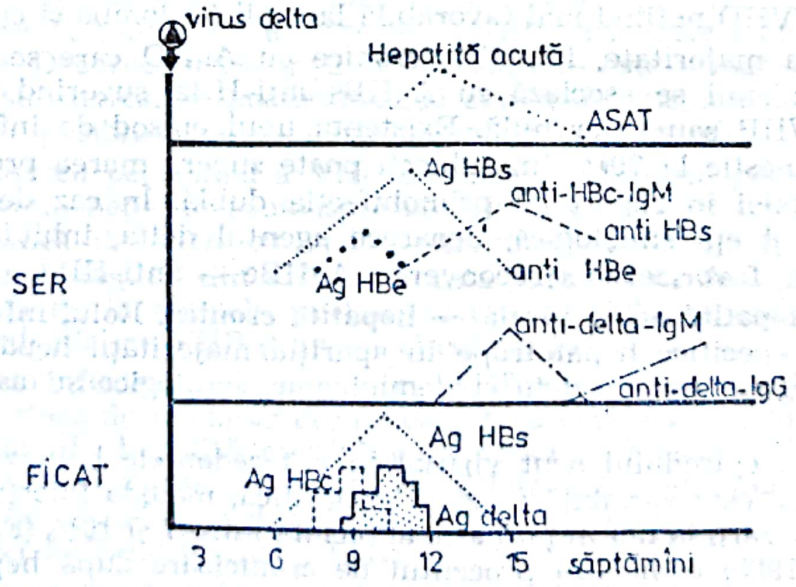


Fig. 16. Modificările biochimice, serice şi histoimunologice din suprainfecţie cu virus delta a unui purtător de virus B asimptomatic (Trepo şi Rizzetto, 1986).

Scanned with OKEN Scanner

zei AgHD în ficat și caracterul infecțios al serului. VHD obținut după clonare a permis, prin hibridare moleculară, să se detecteze ARN-delta în serul unor bolnavi (Smedile și colab., 1982).

Pe plan evolutiv, suprainfecția delta a purtătorilor asimptomatici de VHB se caracterizează printr-o severitate crescută. Afară de riscul major al hepatitei grave, suprainfecția cu VHD predispune deopotrivă la hepatită cronică.

Studiul a două grupuri de bolnavi din Italia de sud (Raimondo și colab., 1983) au arătat că marea majoritate a hepatitei B care a trecut în cronicitate era de fapt suprainfecție cu VHD. Aceste forme pun probleme frecvente de interpretare și sînt adesea considerate ca infecții acute cu VHB. Doar negativitatea anticorpilor anti-HBc-IgM permite interpretarea corectă.

Serologic, suprainfecția cu VHD se poate afirma pe baza coexistenței AgHBs fără anticorpi anti-HBc-IgM cu prezența anti-VHD (IgM cu titru moderat în caz de suprainfecție recentă sau IgG cu titru ridicat, dacă coinfecția este veche). Dezvoltarea hepatitei cronice este paralelă cu creșterea titrului anti-VHD-IgG cum se remarcă în fig. 15.

Infecția cu VHD antrenează totdeauna leziuni hepatitice (Trepo și Rizzetto, 1986). Contrar infecției unice cu VHB, coinfecția VHB-VHD pare să fie invariabil asociată cu leziuni histopatologice ale ficatului, neexistînd starea de purtător sănătos de VHD (Rizzetto, 1983). Acestea sugerează un rol citopatogen direct al virusului.

Paralelismul între cronologia și intensitatea expresiei AgHD pe de o parte și severitatea necrozei, pe de altă parte, este, de asemenea, în favoarea acestui efect citopatogen direct al VHD.

Prognosticul global, spontan, al hepatitei delta este sever: 12,8% din bolnavi sucombă între 2 și 6 ani și 41% dezvoltă ciroza, istoria naturală a infecției cu VHD nefiind mai favorabilă la copil (Colombo și colab., 1983).

În marea majoritate, infecțiile cronice cu AgHD care se observă în țările cu endemii se asociază cu AgHBs/anti-HBe, sugerînd o replicare minimă a VHB sau chiar nulă. Existența unui episod de infecție acută găsită anamnestic la 70% din subiecți poate sugera marea predominanță a suprainfecției în raport cu primoinfecția dublă. În caz de coinfecție, prognostică și epidemiologică, deoarece agentul delta, inhibînd replicarea virusului, favorizează seroconversia AgHBe — anti-HBe.

Filiația hepatită acută virală — hepatită cronică. Rolul infecției acute cu virusuri specifice hepatotrope în apariția majorității hepatitelor cronice este argumentat de date epidemiologice, serologice și histoimunologice.

Frecvența episodului acut virusal în antecedentele bolnavilor cu hepatită cronică este variabilă cu zona geografică, metoda folosită etc. Proporția cronicizării la noi în țară este apreciată între 7 și 10% (Fodor, 1970). Scherlock (1985) estimează procentul de cronicizare după hepatita B la 10%, iar după hepatita posttransfuzională NANB la 50—60%. Dificultățile demonstrării hepatitei acute virusale în antecedente și a etiologiei virale a hepatitei cronice se datorează, în primul caz, formelor anicterice

Scanned with OKEN Scanner

sau inaparente de hepatită acută și, în al doilea caz, metodei folosite pentru evidențierea markerului viral.

Se știe că hepatita acută virală anictерică este mult mai frecventă decît cea icterică. Studiile în care icterul a fost elementul diagnostic principal desigur dau un procent mult redus de hepatită acută virusală în antecedentele bolnavilor cu hepatită cronică. Metodele de determinare în ser a AgHBs ca marker al virusului B sînt cu sensibilitate diferită. Cel mai frecvent se recurge la dubla imunodifuziune radială și contraimunoelectroforeză, care dau un procent de pozitivitate semnificativ mai mic decît radioimunodozarea sau metoda imunoenzimatică. Într-un studiu efectuat la Clinica Medicală III Cluj-Napoca, în 1982, s-a evidențiat AgHBs la 35,4% din hepatitele cronice în timp ce metoda radioimunologică a arătat o pozitivitate mai mare de 55,4% (Chira și colab., 1987). Pe de altă parte, o reacție negativă cu o metodă foarte sensibilă nu exclude eventualitatea existenței virusului NANB, delta etc., implicate în cronicizare tot mai frecvent.

Evidențierea AgHBs în ficat prin imunofluorescență sau coloratia cu orceină a pieselor bioptice hepatice este un element superior pentru încadrarea etiologică a hepatitei acute. Acesta nu este suficient de convingător în hepatita cronică, cînd AgHBs este absent la mulți bolnavi cu antecedente sigure de hepatită acută virală B.

Factorii de cronicizare ai hepatitei acute virale. Prin cercetarea a peste 2000 bolnavi cu hepatită acută virală ca și prin ancheta epidemiologică din teren s-a demonstrat că 7% trec spre cronicizare (Fodor, 1970). Factorul cel mai important al cronicizării pare *calea de pătrundere* a virusului. Astfel, în hepatita de inoculare, proporția cronicizării ajunge la 18,5% în timp ce hepatita prin infecție orală se cronicizează numai în procent de 3,7. În țările cu frecvență scăzută a hepatitei virale B, calea de transmitere obișnuită este parenterală.

În țările cu incidență mare a infecției virale B predomină calea de transmitere materno-fetală, favorizată de apariția infecției în ultimele luni de sarcină, concentrația mare de AgHBs în sîngele mamei și asocierea AgHBe. Deoarece acest mod de transmitere este urmat, de obicei, de o infecție subclinică, se poate trece la starea de purtător cronic pînă la 80—90%, cu posibilitatea instalării leziunilor de tip cronic.

Transmiterea perinatală a VHB de la mamă la copil poate apare cînd mama dezvoltă hepatita acută spre sfîrșitul sarcinii sau cînd este o purtătoare cronică de VHB cu virioni circulanți. În ariile hiperendemice, cum sînt unele regiuni din Asia unde rata purtătorilor de VHB este mare, transmiterea de la mamele purtătoare este modul predominant de răspîndire a infecției cu VHB (Stevens și colab., 1975).

Copiii se infectează, de obicei, cu VHB la naștere și cel mai adesea dezvoltă o stare de purtător cronic care se asociază cu semne biochimice și histologice de hepatită cronică persistentă (Schwitzer, 1975). În rare cazuri se poate dezvolta o hepatită acută icterică cu eliminarea ulterioară a AgHBs. Ocazional s-au descris hepatite acute fulminante în cadrul infecției cu VHB (Tong și colab., 1981).

Cele mai multe studii asupra transmisiei VHB de la mamă la copil sugerează că transmisia apare îndeosebi la mame cu markeri serologici ai

Scanned with OKEN Scanner

VHB circulant (AgHBe și ADN-polimeraza) în momentul nașterii. Invers, copiii născuți din mame AgHBe pozitive care au anti-HBe în ser scapă mai adesea de infecția cronică (Guerety și Schweitzer, 1977).

Într-un studiu a lui Stevens și colab. (1979), 45 din 47 copii născuți de mame AgHBe pozitive au infecție evidentă cu VHB, 40 devenind purtători cronici de AgHBs. Pe de altă parte, 14 copii născuți din mame anti-HBe pozitive nu au devenit purtători de AgHBs, deși 3 dintre ei au dovezi serologice de infecție tranzitorie cu VHB.

Tong și colab. (1981) au găsit 3 mame cu AgHBe și anti-HBe în ser. Toate au transmis VHB la copii, în timp ce două mame purtătoare numai de anti-HBe nu au transmis VHB la copil. Două cercetări au prezentat 5 cazuri de hepatita acută B la copii născuți din mama anti-HBe pozitive (Suiraki, 1980, Sinatra și colab., 1982).

Datele prezentate indică faptul că, copii născuți din mame purtătoare asimptomatice de AgHBs și anti-HBe pot deveni infectați cu VHB și se pot manifesta de la o viremie tranzitorie asimptomatică cu dezvoltarea anti-HBs, la boală clinică ușoară, dar nu devin purtători cronici de VHB (Iwarson, 1985).

Transmiterea VHB de la o mamă anti-HBe pozitivă la copil poate fi dată de replicarea virală persistentă cu virioni circulanți în ciuda seroconversiei la anti-HBe. Explicația posibilă a acesteia este că terminarea infecției cu VHB apare în mod gradat și n-a fost completă în momentul nașterii.

Tong și colab. (1981) au urmărit timp de 10 ani copiii infectați cronic cu VHB. Toți aveau AgHBs pozitiv și unii au prezentat periodic creșteri ale nivelului transaminazelor serice. Dintre 8 copii cu diagnostic histologic de hepatită cronică persistentă, 3 au dezvoltat hepatomegalie, 3 angioame și 2 ambele modificări. Astfel, deși copiii cu hepatită cronică persistentă pot rămîne clinic nemanifești, există și posibilitatea ca purtători cronici să dezvolte o boală hepatică severă. Frecvența subtipurilor lezionale hepatice la copii cu AgHBs pozitiv este prezentată în tabelul 15.

Din 26 copii, cu vîrsta cuprinsă între 7 luni și 14 ani, care prezentau infecție cronică cu VHB, hepatita cronică persistentă s-a diagnosticat histologic la 15 cazuri și hepatită cronică agresivă la 9; 2 au avut doar anomalii minime hepatice dovedite histologic, iar 8 mai aveau diverse boli asociate, inclusiv hemofilie și cardiopatie (Bosch și colab., 1980).

Unul din cele mai vaste și de lungă durată observații a hepatitei cronice la copil a fost raportată de Bortolotti și colab. (1981) care au studiat 35 de copii între 1—11 ani, cunoscuți ca purtători AgHBs cel puțin cu 6 luni înaintea studiului, 10 au avut hepatită acută icterică, restul fără episod acut dovedit în antecedente. Deși aproximativ 3/4 au fost asimptomatici, doar un copil a fost purtător sănătos de AgHBs, 18 avînd aspect histologic de hepatită cronică agresivă și 16 de hepatită cronică persistentă. Un mare procent aveau markeri ai virionilor circulanți. În timpul perioadei de observație, transaminazele serice s-au normalizat la 5 cazuri cu hepatită cronică persistentă iar aspectul histologic la un număr de 3 cazuri. Doi din 5 copii netratați, cu hepatită cronică agresivă, au evoluat spre remisie completă în timp ce aceasta s-a constatat numai

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 15

Subtipurile de hepatită cronică la copii cu AgHBs pozitiv

Autori	Nr. bolnavi	„Modificări minime"	Hepatită cronică persistentă	Hepatită cronică agresivă
Sacher și colab. (1979)	5	2	2	1
Bosch și colab. (1980)	26	2	15	9
Bortolotti și colab. (1981)	25	1	18	16*
TOTAL	66	5 (7%)	33 (53%)	26 (46%)

* Ciroză la 2 bolnavi.

la una din 11 hepatite cronice agresive care au efectuat tratament imunodepresiv. Aceste rezultate au creat unele dubii asupra utilizării tratamentului imunodepresiv la copii cu hepatită cronică postvirală.

Transmiterea prin transfuzii a hepatitei NANB cît și cronicizarea acesteia se realizează în proporție de pînă la 60% așa cum s-a arătat anterior. Riscul hepatitei de inoculare posttransfuzionale prin virusul NANB cumulează cu cel pentru transmiterea virusului B. În acest fel, transfuzia de sînge și plasmă constituie ținta măsurilor cele mai eficiente de profilaxie.

Factorii geografici și ecologici intervin fără îndoială și ei în cronicizarea hepatitei acute virale, deoarece boala este mult mai frecventă în țările cu portaj ridicat de AgHBs și de 20 de ori mai frecventă în mediul urban decît în cel rural (Sabău, 1987).

Hepatita acută prelungită și/sau severă, cu perioada preicterică mai îndelungată, favorizează cu precădere apariția hepatitei cronice.

Bolile coexistente sau premergătoare și alimentația deficitară, malnutriția, carențele vitaminice, stările de *epuizare fizică, bolile hepatice preexistente* ar putea interveni la cronicizarea unor cazuri de hepatită acută virală, mai ales dacă acești factori se sumează între ei sau se asociază cu alte cauze favorizante.

Un rol important în cronicizare revine corticoterapiei care deprimă capacitatea de „clearance viral" prin acțiunea inhibitorie exercitată asupra limfocitelor T „helper" în urma căreia diminuă răspunsul imun umoral prin anticorpi antivirali.

Existența în antecedente, concomitent sau succesiv, a unor *stări morbide* care modifică reactivitatea generală a organismului, mărește riscul de cronicizare a hepatitei acute virale. Dintre aceștia reținem sarcina, vîrsta mică, pubertatea, tuberculoza, diabetul zaharat, infecții bacteriene sau virale în repetiție ș.a.

În fine, dar nu în ultimul rînd, *tipul agentului viral* are o importanță deosebită pentru trecerea de la infecția acută la hepatita cronică. În ulti-

Scanned with OKEN Scanner

mii ani s-au adus argumente covîrșitoare cu privire la variabilitatea virusurilor „cronicizante".

Modalități de cronicizare (Fodor, 1970):

Trecerea directă de la hepatita acută virusală la hepatita cronică nu este rară. De obicei, icterul nu cedează decît temporar. Trecerea în *pusee ondulatorii,* fără redresare totală în intervale este o altă modalitate a cronicizării. În perioadele de liniște aparentă dintre pusee, bolnavul pare chiar vindecat clinic.

În fine, trecerea în cronicitate după o *fază lungă de latență,* de luni sau ani, este cea mai frecventă modalitate clinică întîlnită.

VII.6. *SUFERINȚA HEPATICĂ ÎN CURSUL INFECȚIEI CU HIV*

Nu există actualmente nici un argument clinic care să susțină că HBV poate să favorizeze evoluția dintr-o stare de purtător de HIV într-o stare de SIDA. Relațiile potențiale între HBV și HIV trebuie aprofundate totuși, deoarece s-a demonstrat că la subiecții HIB_1 pozitiv s-a găsit quasisistematic ADN-HBV în limfocitele circulante, mult mai frecvent decît la un lot martor HIV negativ (Poynard I., 1989).

Tabloul de primoinfecție cu HIV poate fi asociat cu o creștere tranzitorie a transaminazelor, cel mai frecvent fără icter, precedînd apariția anticorpilor HIV. Tabloul clinic este cel comparabil cu al mononucleozei infecțioase. La copil, au fost găsite particule compatibile cu HIV la microscopia electronică. Azi, în fața unei hepatite virale fără agent identificat, trebuie eliminată o primoinfecție cu HIV.

În cazuistica lui Poynard T. (1989), într-o serie de 100 subiecți HIV pozitivi, au fost observate rar, următoarele semne clinice: icter, angioame, ascită sau hepatomegalie, adeseori însă anomalii biologice moderate: în 60% din cazuri o creștere a gamaglutamiltransferazei și transaminazelor și aproape totdeauna anomalii minore la puncția-biopsie hepatică; steatoză, hipertrofia celulelor Kupffer, dilatație sinusoidală sau granuloame.

Orice subiect infectat cu HIV trebuie să beneficieze de un studiu biologic hepatic și de căutarea markerilor virusului hepatitei B și virusului delta, corelate cu puncția-biopsie hepatică. Existența unei hepatite cronice active cu HBV sau cu virus NANB poate determina o indicație de tratament antiviral: *interferon* sau *vidarabină.*

Un mare număr de infecții oportuniste observate în SIDA pot avea localizare hepatică. Între bacterii, Mycobacterium avium intracelular și Mycobacterium tuberculosis sînt cele mai frecvente. Culturile de biopsie hepatică și mai ales colorațiile *in situ* permit evidențierea lor. Printre ciuperci, Histoplasma capsulatum și Cryptococcus neoformans sînt comunicate, iar printre protozoare, localizare hepatică ar da Cryptosporidium și Toxoplasma gondii. Printre agenții virali, în afară de HBV, s-au găsit HAV, virusul Epstein-Barr și citomegalovirusul. Tablourile de hepatită virală scută sau cronică, fără nici un marker al virusurilor amintite, suspectează etiologia cu virusul hepatitei NANB.

Scanned with OKEN Scanner

Limfoamele cu localizare hepatică sînt excepționale.

Sarcomul Kaposi este mult mai frecvent localizat în tubul digestiv decît în ficat. Diagnosticul se suspectează pornind de la localizarea cutanată cu anomalii ale imagisticii hepatice (ecografie sau scanner). Laparoscopia sau puncția dirijată aduc dovada histologică a diagnosticului.

Suferința căilor biliare a fost și ea descrisă la subiecții HIV pozitivi. Tablou clinic de colangită acută cu dureri în hipocondrul drept, febră și icter asociat unei colestaze biologic dovedită, a permis afirmarea suferinței biliare, confirmată prin colangiografie retrogradă, endoscopică sau prin colangiografie peroperatorie. Anomaliile radiologice constau în anomalii cu stenoze și dilatări atît la nivelul căilor biliare intrahepatice, cît și extrahepatice. Originea acestor suferințe biliare este discutată: infecție cu un germene oportunist; mecanism „imunitar" favorizat de HIV. Printre infecțiile oportuniste, citomegalovirusul și cryptosporidium sînt cunoscute ca avînd capacitatea de a infecta căile biliare.

VII.7. *SINDROMUL REYE*

Azi, se admit două forme de sindrom Reye: sindromul Reye recurent și sindromul Reye „clasic".

VII.7.1. SINDROMUL REYE RECURENT (dismetabolic, defect înnăscut)

Episoade recurente de encefalopatie, cu evidențierea unor disfuncții hepatice, pot să apară la un număr de bolnavi cu boli metabolice înnăscute, în special cele cu afectarea ciclului ureei și dezordini ale metabolismului acizilor grași. Răspunsul normal la insuficientul aport alimentar constă în mobilizarea și utilizarea grăsimilor din depozit. Oxidarea acizilor grași eliberați din țesuturile adipoase este catabolizată de mai multe acetil (acyl)-CoA-dehidrogenaze a căror activitate variază cu lungimea lanțurilor acizilor grași. Au fost comunicate defecte transmisibile a acestor dehidrogenaze, dar singura deficiență moștenită bine descrisă este cea a dehidrogenazei acetil-Co-A- lanț mediu. Manifestarea clinică a acestei deficiențe este rezultatul incapacității de a oxida complet acizii grași. Consecințele chimice sînt următoarele:

1. Acizii grași neoxidați sînt excretați în urină în parte ca esteri ai carnitinei, producînd depleția carnitinei;

2. Din cauza faptului că B-oxidarea acizilor grași este blocată înaintea celei a aceto-acetil-Co-A, producția de corpi cetonici este sever diminuată;

3. În cazul lipsei de aport de alimente, glucoza nu poate fi economisită, ca în mod obișnuit, prin oxidarea acizilor grași și a corpilor cetonici, dezvoltînd rapid hipoglicemia. Cel puțin parțial, encefalopatia rezultă din

Scanned with OKEN Scanner

hipoglicemie și hipocetonemie. Efectele toxice ale acizilor grași cu lanț mediu, nemetabolizați, pot contribui, de asemenea, la manifestările clinice.

Deficiența hidroximetilglutaril-Co-A liazei produce manifestări clinice similare, deoarece reacția blocată este necesară pentru producția de corpi cetonici și pentru că depleția carnitinei poate surveni din cauza excreției esterilor carnitinei din acizi organici, care se acumulează ca rezultat al defectului.

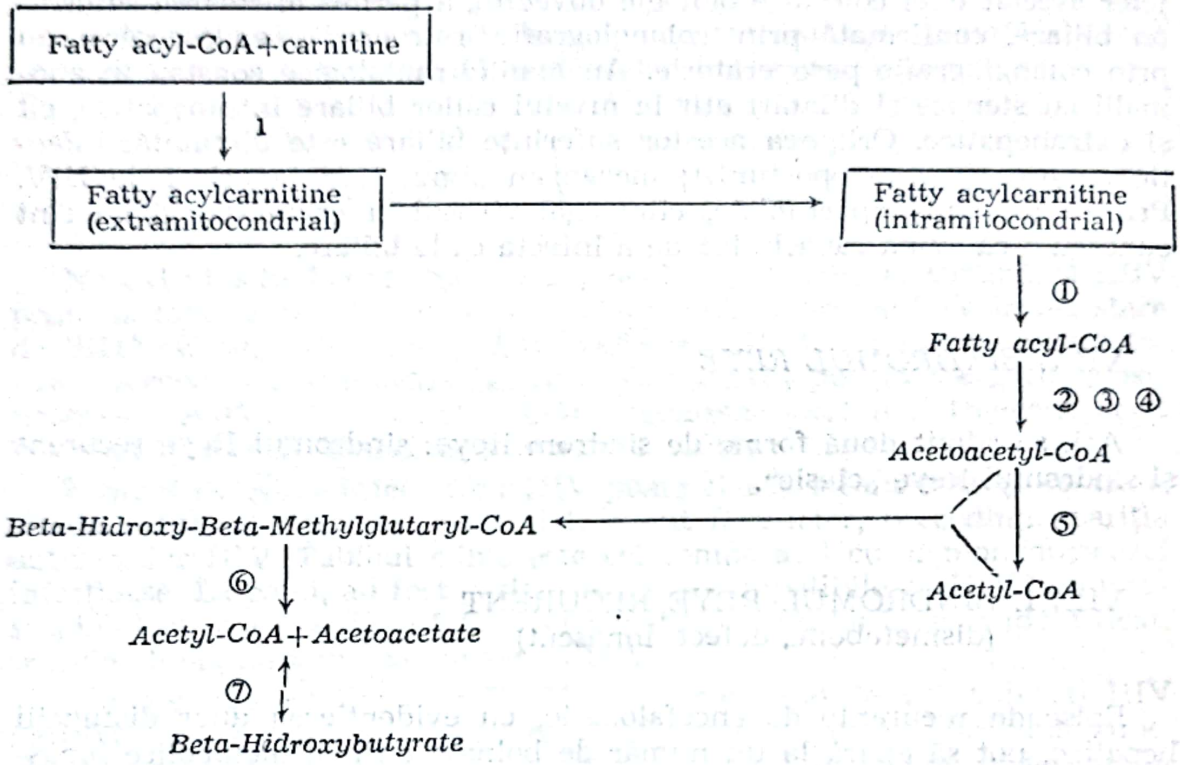


Fig. 17. Schema metabolismului acizilor grași și a formării corpilor cetonici: 1) Carnitin acyl-CoA dehidrogenaze; 2) Acyl-CoA dehidrogenazele pentru grăsimi cu lanț lung; 3) Acyl-CoA-dehidrogenazele pentru grăsimi cu lanț mediu; 4) Acyl-CoA-dehidrogenaze pentru grăsimi cu lanț scurt; 5) Ketothiolase; 6) Hidroxy-methylglutaryl-CoA lyase; 7) Hydroxybutyrate-dehydrogenase.

Manifestările clinice includ perioadele episodice de greață, letargie, comă și hipoglicemie. Se pot, de asemenea, observa și manifestările sistemice ale deficitului secundar de carnitină cum ar fi slăbiciuni musculare și cardiomiopatie. Moartea subită a unui copil și sindrom Reye survenit la copiii mici din aceeași familie ar sugera, de asemenea, aceste dezordini metabolice.

Diagnosticul este suspectat de tabloul clinic negativ și hipoglicemia noncetonică, fiind confirmat de analiza acizilor grași urinari și de dozările enzimatice.

Tratamentul acestor situații nu este prea satisfăcător, constînd doar într-o dietă bogată în hidrați de carbon, mese frecvente, și suplimentate cu carnitină (exogenă).

Scanned with OKEN Scanner

VII.7.2. SINDROMUL REYE „CLASIC" (CÎȘTIGAT)

În 1963, Reye, Baral și Morgan au descris, la 21 copii, o entitate anatomoclinică nouă, caracterizată, în mod esențial, printr-o encefalopatie acută neinflamatorie și o infiltrație grasă, masivă a ficatului și a altor viscere, de exemplu rinichii. De atunci, acest sindrom a devenit rapid o problemă majoră în pediatrie. Etiologia sindromului rămîne și azi necunoscută, deși s-au făcut cîteva precizări:

Encefalopatia nu este doar dismetabolică, hiperamoniemică, unii autori germani demonstrînd, în seria lor de bolnavi, că, uneori, este vorba de o adevărată encefalită acută;

Infiltrația grasă a ficatului este totdeauna neinflamatorie;

Frecvența bolii este mai mare în timpul epidemiilor de gripă (A, B) și varicelă, frecvent la sfîrșitul unor asemenea boli, în convalescență;

Administrarea aspirinei în „viroze" predispune pacientul la boală (la grăbirea declanșării ei), factorul toxic exogen fiind incriminat nu numai pentru salicilați, ci și pentru unele insecticide sau aflatoxine.

Boala apare mai frecvent între 4—12 ani, incidența maximă fiind în jurul vîrstei de 6 ani.

Manifestările clinice ale sindromului Reye debutează cu vărsături, care devin incoercibile, acestea apărînd în timpul sau mai ales imediat după o infecție virală a căilor respiratorii superioare. Într-un interval care variază între 2—24 ore, copilul devine confuz, irascibil, agitat, nervos („nemotivat"!), somnolent și, în final, comatos. Alături de alterarea cunoștinței, examenul obiectiv sesizează dilatarea pupilelor, exagerarea reflexelor osteotendinoase și respirație Kussmaul. Icterul, în mod obișnuit, lipsește, la fel febra, eventual subfebră, iar ficatul poate fi normal sau mărit de volum. Transaminazele serice sînt puternic crescute, la fel amoniemia, iar timpul de protrombină poate fi prelungit. Hipoglicemia și acidoza pot fi, de asemenea, prezente. Examenul LCR este normal. Autorii germani amintiți au dovedit „encefalita" doar la necropsie. Examinările toxicologice din sînge și urină sînt negative, cu rarele excepții deja amintite.

Diagnosticul se confirmă prin ecografie, care arată doar „steatoza" hepatică, dar mai ales prin examenul histologic al ficatului, care evidențiază steatoza microveziculară difuză, fără necroză sau inflamație. Mitocondriile sînt balonizate. Copiii sub vîrsta de 2 ani, cu aceeași simptomatologie, sînt evaluați pentru erori înnăscute de metabolism, cum ar fi deficitul în acyl-CoA-dehidrogenază.

Tratament:

Suport: Glucoză 10% (eventual 20%), cu aport de NaCl și KCl;

Sondă gastrică cu aspirație continuă dacă există comă;

Vitamina K (3—10 mg) i.v. și plasmă proaspătă (10 ml/kg) dacă există anomalii ale coagulării;

Neomicină (50 mg/kg/zi) pe sondă gastrică și spălături cu neomicină 250—500 mg în 100 ml ser fiziologic) pentru a reduce hiperamonemia;

Bicarbonat de sodiu, în caz de acidoză;

Scanned with OKEN Scanner

Diazepam sau fenitoin în prezența convulsiilor;

Manitol 20% 1 g/kg i.v. în 15 minute din 4 în 4 ore sau din 6 în 6 ore dacă există agitație sau modificare a stării de conștientă+Furosemid 1 mg/kg i.v. tot la 6 ore;

Intubație și ventilație controlată, dacă bolnavul este în comă cu menținerea $paCO_2$ la 30 mm Hg și a paO_2 la 100—120 mmHg;

Medicație hepatoprotectoare, de tip Aspatofort în soluție glucozată;

Decepționante: dializa peritoneală și exsanguinotransfuzia.

Prognosticul sindromului Reye se corelează cel mai bine cu profunzimea comei, decesul fiind determinat cel mai adesea de intensitatea hipertensiunii intracraniene.

Profilaxia poate fi posibilă prin evitarea salicilaților în cursul îmbolnăvirilor respiratorii virale.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL VIII

ROLUL MECANISMELOR IMUNE ÎN HEPATITELE COPILULUI

În hepatita acută, leziunile produse de virusul B și delta se realizează prin mecanisme diferite. În 1972, Dudley și colab. au sugerat prima dată că VHB nu are acțiune citopatică directă asupra celulelor hepatice și că inflamația ficatului este mediată prin variate mecanisme imunologice. Cea mai elocventă probă pentru această concepție este adusă de observația că bolnavii cu nivel înalt de replicare a VHB (demonstrat prin evidențierea ADN-VHB în ser în timpul fazei precoce a episodului acut) au teste funcționale hepatice normale. Doar după o perioadă de cîteva săptămîni apar nivele ridicate ale transaminazelor, care coincid în mod obișnuit cu apariția în ser a anti-HBc-IgM. În plus, purtătorii cronici de virus depistați prin evidențierea în ser a VHB-DNA pot avea o gamă largă de modificări histologice hepatice, de la starea de purtător cu „boală minimă" la hepatită cronică severă (Chu și colab., 1985). În plus dovezi anterioare au fost aduse și prin cercetările de transmitere a VHB la voluntari, efectuate în 1944—1946 de grupul lui Mac Callum și Neefe: inoculări identice au realizat o varietate de răspunsuri clinice. Aceasta susține ipoteza, cu un argument în plus, că imunitatea gazdei este mai importantă decît virulența, cantitatea sau serotipul virusului.

Spre deosebire de VHB, agentul delta este direct citopatic față de hepatocitul „infectat". Această afirmație se bazează îndeosebi pe observația electronomicroscopică a organitelor celulare în timpul infecției (Popper și colab., 1983).

Cercetări mai recente au demonstrat prezența unor receptori albuminici pe învelișul virusului B, precum și pe suprafața membranei hepatocitare (Imai și colab., 1979). După legarea de o moleculă de albumină serică umană polimerizată, VHB este capabil „să atace" suprafața hepatocitelor și să penetreze în celulă. Acest eveniment este urmat de completarea unui lanț scurt de ADN-VHB cu ADN-polimeraza endogenă. Se produce ulterior un ARN „pregenom" prin acțiunea unei revers-transcriptaze.

Odată cu descrierea relativ recentă a sistemului anti-Dane s-a dovedit că anticorpii anti-Dane se leagă de receptorul albuminei polime-

Scanned with OKEN Scanner

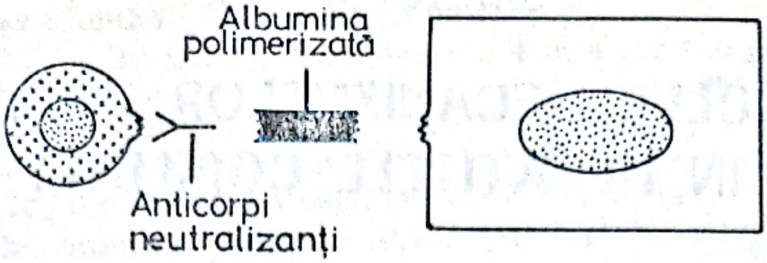


Fig. 18. Blocarea receptorului albuminei polimerizate de pe VHB prin anticorpi neutralizanți (Thomas și colab., 1984).

rizate de pe suprafața VHB, acești anticorpi stopînd prin aceasta fixarea virusului de membrana hepatocitară (fig. 18).

Deci interacțiunea dintre albumina serică umană și particulele de virus B permit intrarea VHB în hepatocite datorită existenței receptorilor pentru albumină pe membrana hepatocitară. Așa este explicat hepatotropismul VHB (Thung și Gerger, 1983).

Datorită capacității virusului de a interacționa cu albumina umană se realizează lipsa răspunsului imunologic al limfocitelor imature față de particulele virale cînd VHB este transmis vertical la nou-născut, de către mame purtătoare de AgHBs cu antigenemie foarte mare (Hellström și Sylvan, 1986). În consecință VHB și hepatocitele infectate sînt tolerate de sistemul imun al gazdei și nu sînt eliminate adecvat. Rezultă persistența infecției, explicînd prevalența extrem de mare a purtătorilor de AgHBs după transmiterea perinatală a infecției cu VHB (Beasley și colab., 1983).

Capacitatea virusului de a sintetiza receptori pentru albumina umană este determinată genetic și favorizează infectivitatea, reprezentînd o cauză a persistenței virusului în comunitatea umană.

Deși VHB și AgHBs au capacitatea de a interacționa cu un component propriu al gazdei, Ag viral de suprafață este recunoscut în mod normal de către sistemul imun în timpul infecției acute. Hellström și colab. (1985) au demonstrat că structurile asociate albuminei serice umane sînt recunoscute de sistemul imun în timpul infecției acute, realizînd sensibilizarea limfocitelor T și B. Limfocitele B circulante de la donatori imuni față de VHB prin infecția naturală pot induce sinteza de anticorpi antialbuminici prin stimulare cu preparate purificate de AgHBs *in vitro*. Capacitatea sistemului imun de a recunoaște albumina și ulterior de a stimula producerea de anticorpi specifici a fost demonstrată recent la animale.

Rolul mecanismelor imune celulare în liza hepatocitelor infectate cu virus VHB este mai puțin studiată. Numărarea limfocitelor T circulante prin tehnica rozetării E indică diminuarea rozetelor E în hepatita acută cu virus B, contrastînd cu augmentarea rozetelor „active".

Activitatea funcțională a limfocitelor K circulante, este, după unii autori, crescută, după alții diminuată în hepatita acută cu virus B. Limfocitotoxicitate specifică mediată prin anticorpi (ADCC) a fost pusă în evidență utilizînd în mediu de cultură limfocite de la bolnavi cu limfocite de iepure.

Scanned with OKEN Scanner

Evoluția hepatitei acute B este determinată de extinderea lizei hepatocitelor infectate prin limfocitele citotoxice. Nu este încă lămurit dacă anticorpii antivirali inhibă sau preîntîmpină o reinfecție a hepatocitelor prin neutralizarea particulelor virale eliminate, contribuind astfel la eliminarea virusului și vindecarea bolii. Eggink și colab. (1984) au studiat compoziția infiltratului inflamator și au demonstrat că celulele NK joacă un rol major. Celulele T citotoxice au fost, de asemenea, evidențiate în infiltratul inflamator presupunîndu-se că acestea sînt sensibilizate de sistemele antigenice HBs și HBc/HBe (Chu și colab., 1983). Intrarea în acțiune a limfocitelor T citotoxice este dependentă de asocierea determinanților virali cu glicoproteine HLA din clasa 1. În circumstanțe normale (fără infecție cu VHB), hepatocitele poartă foarte puține glicoproteine HLA din clasa 1 pe membrana lor, pe cînd în episodul acut infecțios cu VHB, la cimpanzei există o creștere de 5 pînă la 10 ori a expunerii acestei proteine. Aceasta coincide cu creșterea transaminazelor, indicînd liza hepatocitelor infectate (fig. 19).

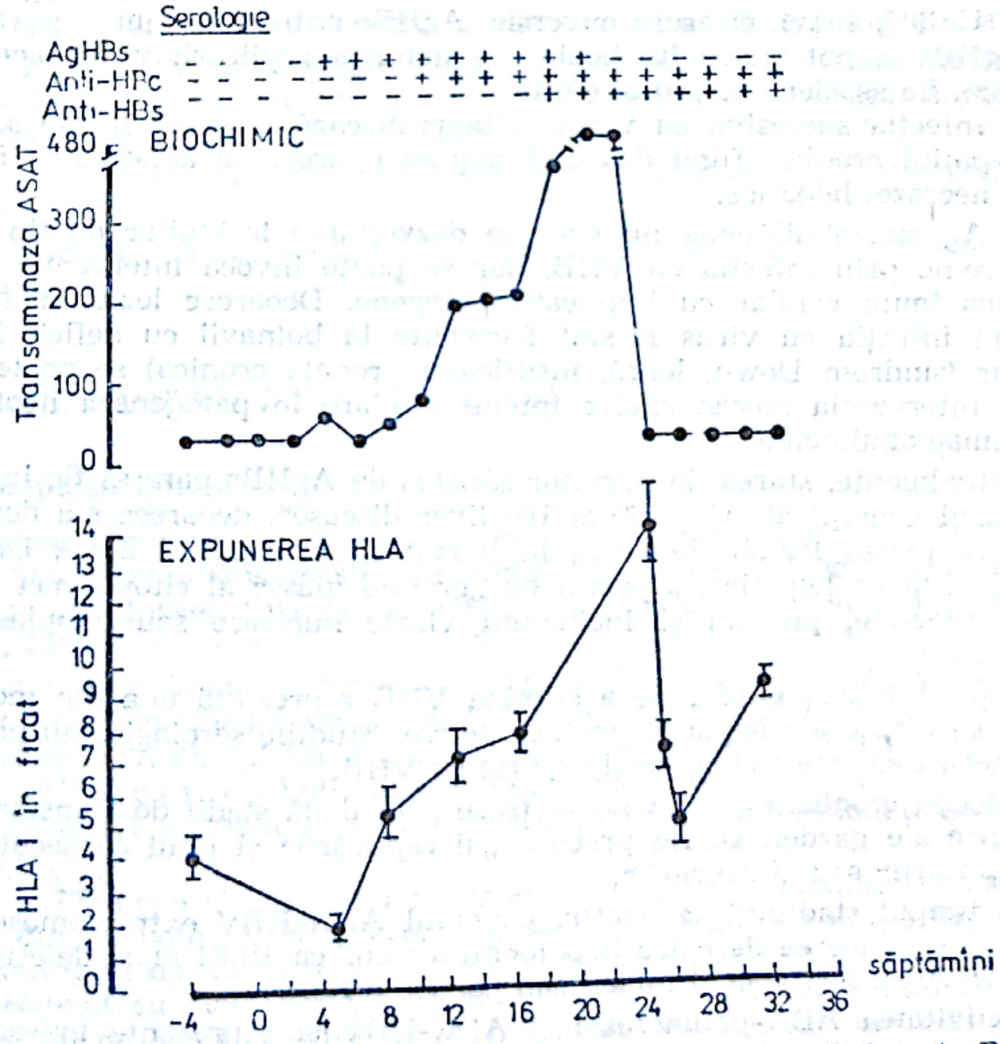


Fig. 19. Relația dintre sistemul HLA și dezvoltarea hepatitei acute B (Thomas și colab., 1984).

Scanned with OKEN Scanner

Infecția cu virus NANB este mai puțin precizată din punct de vedere al patogenezei leziunilor hepatice. Ceea ce rezultă incontestabil din cercetările majorității autorilor este consensul asupra numeroaselor similitudini cu infecția prin VHB, patogeneza fiind încă lacunară.

În hepatita cronică prin VHB se discută uneori acțiunea citopatică posibilă a agentului etiologic.

Harti și Leibach (1985) sintetizează și cîteva argumente în favoarea rolului citopatic direct al virusului B:

1. Bolnavii cu transplante supuși terapiei imunodepresoare eficiente (nerejetarea grefei) pot adesea dezvolta leziuni hepatice (hepatită acută sau cronică), probabil prin acțiunea directă a virusului replicat.

2. Bolnavii cu diferite neoplasme supuși tratamentului cu citostatice, implicit imunodepresive, pot dezvolta forme grave de hepatită acută tip B, cu toată suprimarea medicamentoasă a imunității umorale și celulare.

3. Inhibiția replicării virale prin administrarea interferonului sau medicația antivirală ameliorează leziunile hepatice din hepatita acută și cronică.

4. Unii bolnavi cu seroconversie AgHBe/anti-HBe rămîn purtători de AgHBs și pot transmite boala, fie datorită replicării virale activate spontan, fie asocierii virusului delta.

5. Infecția succesivă cu virus delta realizează frecvent forme severe de hepatită cronică, fiind dovedită acțiunea directă a acestuia în realizarea necrozei hepatice.

6. Agamaglobulinemia nu previne dezvoltarea leziunilor de tip acut sau cronic prin infecția cu VHB, dar se poate invoca intervenția unui răspuns imun celular cu implicații patogene. Deoarece leziunile hepatice în infecția cu virus B sînt frecvente la bolnavii cu deficit imun celular (sindrom Down, lepră, insuficiență renală cronică) se poate exclude intervenția mecanismelor imune celulare în patogeneza hepatitei la agamaglobulinemici.

Actualmente, starea de purtător sănătos de AgHBs pare să fie inclusă în cadrul general al „Chronic active liver disease", deoarece s-a demonstrat că există leziuni hepatice la purtătorii aparent sănătoși: balonizarea celulelor hepatice, aspectul de „ground glass" al citoplasmei celulelor infectate, precum și incluziuni virale nucleare sau citoplasmice și altele.

Imposibilitatea gazdei de a elimina VHB reprezintă una din modificările cardinale ale hepatitei cronice active. Studiile serologice au permis caracterizarea infecției acute și cronice cu VHB.

Infecția cronică cu VHB poate trece prin două stadii de transformări biologice ale gazdei: stadiu precoce „al replicării" și unul consecutiv al „nereplicării" sau „integrării".

În timpul stadiului *replicativ*, genomul ADN-HBV extracromosomial codifică producerea de către hepatocite a unor cantități mari de AgHBs, AgHBc, AgHBe și virioni intacți sau particule Dane.

Activitatea ADN-polimerazei și ADN-HBV sînt prezente în ser, iar AgHBs și AgHBc sînt detectabile prin imunofluorescență în citoplasma, respectiv nucleii hepatocitelor.

Scanned with OKEN Scanner

Stadiul *integrativ* sau nereplicativ este anunțat de seroconversia AgHBe spre anti-HBe, proces care poate avea loc luni sau ani de zile. Sistarea replicării virale în celulele hepatice se asociază cu rezoluția simptomelor, normalizarea transaminazelor serice, dispariția ADN-HBV și ADN-polimerazei din ser, integrarea ADN-VHB în nucleul hepatocitelor și dezvoltarea anti-HBe (Realdi și colab., 1980). Hepatocitele conținînd ADN-HBV integrat pot persista, producînd AgHBs la titruri joase alături de particule Dane „goale" (absența antigenelor de „miez") și, rar, virion intact. Aceste hepatocite infectate cronic, pot, eventual, să evolueze spre transformare malignă. Riscul pare să fie cel mai mare la bolnavii care dezvoltă ciroză în timpul procesului de tranziție de la stadiul replicativ la stadiul integrativ sau la indivizii care devin purtători de VHB la virstă mică (Beasley și colab., 1981).

Două argumente au dirijat și impulsionat cercetările cu privire la intervenția mecanismelor imunologice în realizarea necrozei celulare din hepatita cronică activă cu VHB (Popescu, 1985). Vechea dogmă a virusului necitopatic și prezența celulelor imunocompetente în ficatul bolnavilor cu replicare virală activă. Factorii citotoxici incriminați în patogeneza leziunilor de hepatită cronică cu virus B se pot grupa astfel:

A. Factori imuni umorali: complexele imune, IgG fixată de membrana hepatocitară, anticorpii anti-LSP („proteina specifică hepatică") și anticorpii antialbumină polimerizată;

B. Factori imuni celulari: limfocitele T, limfocite K, macrofage și celule NK;

C. Factori imuni asociați — limfocite citotoxice dependente de anticorpi.

VIII.1. *FACTORI IMUNI UMORALI*

Complexe imune

Numeroase cercetări, toate concordante, au stabilit prezența complexelor imune circulante în sîngele bolnavilor cu hepatită acută B și hepatită cronică consecutivă acesteia (Thomas și colab., 1978, Collins și colab., 1983).

Complexele imune antigen-anticorp cu fixarea complementului apar spre sfîrșitul perioadei de incubație a hepatitei B. Începînd din 1970, numeroase investigații au arătat asocierea infecției persistente determinate de HBV cu unele boli vasculare extrahepatice de cauză necunoscută, ca poliarterită nodoasă (vasculită necrozantă) și glumerulonefrita membranoasă.

În 1977, Levo și colab. au raportat prezența crioglobulinemiei mixte la 20 din 30 bolnavi, cu prezența în ser a AgHBs sau anti-HBs, 14 și 19 avînd unul din acești constituenți în crioprecipitate. Mulți din bolnavi au sucombat cu glomerulonefrită rapid progresivă. Cercetarea a sugerat că infecția cu VHB este un factor major în dezvoltarea unui număr de boli vasculare și ale țesutului conjunctiv și că formarea complexelor imune AgHBs/anti-HBs este un factor patogenetic al vasculitei.

Scanned with OKEN Scanner

Bombardieri şi colab., în 1979, au evidenţiat AgHBs sau anti-HBs la 39% din bolnavii cu crioglobulinemie esenţială, 78% avînd dovada unor leziuni hepatice. Galli şi Invernizzi (1981) au raportat ulterior că 70% din bolnavii cu crioglobulinemie mixtă esenţială au markeri ai VHB în ser.

Numeroase cercetări din ultimii ani aduc date convingătoare cu privire la frecvenţa deosebită a markerilor VHB în glomerulonefrita membranoasă a copiilor, glomerulonefritele adulţilor, polimialgia reumatică, poliarterita nodoasă etc. Aceste constatări atrag atenţia asupra posibilităţii leziunilor produse de complexele imune Ag-HBs/anti-HBs formate ca răspuns al gazdei la replicarea virusului în ţesuturile extrahepatice.

Există date care demonstrează existenţa complexelor imune circulante în hepatita cronică tip B. Investigaţiile lui Nakajima şi colab. (1983) pun în discuţie intervenţia complexelor imune, independente de antigene virale. Autorii amintiţi au demonstrat formarea de complexe imune — enzime — imunoglobuline (IgG-K) cu epurare lentă la bolnavii cu sindrom de hepatocitoliză prelungit. Astfel, în clinică se constată deseori valori ridicate, timp îndelungat ale transaminazelor sau altor enzime care nu sînt corelate cu evoluţia clinică şi aspectul histopatologic hepatic.

AgHBs este constant întîlnit la nivele ridicate în complexele imune, cu o frecvenţă mai mare în hepatitele care evoluează spre cronicizare decît la purtătorii asimptomatici (Caroedea şi colab., 1982).

În afară de participarea AgHBs şi anti-HBs la realizarea complexelor imune din hepatita cu virus B s-au evidenţiat şi complexe AgHBe/anti-HBe, AgHBc/anti-HBc, iar prin microscopie electronică particule Dane în complexele imune circulante de la bolnavii cu hepatită acută şi hepatită cronică.

Prezenţa AgHBc este dificil de stabilit în complexele imune din hepatita cu virus B datorită legăturii sale constante cu anticorpii anti-HBc circulanţi în exces. Pentru punerea în evidenţă a acestui antigen, complexele imune trebuie fracţionate şi disociate. În acest fel, Chemello şi colab. (1985) au decelat AgHBc prin metoda radioimunologică în serul bolnavilor de hepatită cronică cu replicarea activă a virusului.

Conceptul emis referitor la participarea directă a complexelor imune în realizarea leziunilor hepatocelulare a fost infirmat ulterior prin numeroase studii. S-a postulat că complexele imune compuse din AgHBs şi anti-HBs în exces de anticorpi s-ar fixa pe AgHBs exprimat pe membrana hepatocitară şi ar induce local un fenomen de tip Arthus, caracterizat prin aflux de polinucleare, eliberare de enzime destructive ale hepatocitelor etc. Un astfel de mecanism nu este realizabil decît în exces de anticorpi şi el nu poate explica leziunile din hepatita acută unde AgHBs este în exces. Mecanismul poate să fie incriminat totuşi în dezvoltarea formei fulminante, în care anticorpii anti-HBs apar precoce. Rolul complexelor imune în formele cronice însoţite de replicarea virusului este de neconceput în absenţa unui exces de anticorpi anti-HBs.

Un mecanism analog celui descris la complexele imune AgHBs/anti-HBs este descris pentru AgHBc/anti-HBc în leziunile din hepatita acută cu virus B. Studiile histopatologice arată că celulele infiltratului inflamator şi cele în contact cu hepatocitul sînt cu deosebire limfocite şi macrofage şi nu polinucleare (Bernhau, 1984).

Scanned with OKEN Scanner

Cercetarea complementului seric la subiecți cu hepatită virală pare să nu demonstreze alterarea hepatocitelor prin activarea sa (Thompson și colab., 1973). Nivelul complementului, îndeosebi fracțiunea C 3 și C 4, este scăzut adesea la bolnavii cu hepatită acută și cronică virală, dar în majoritatea cazurilor el este consecința unui efect de sinteză hepatică mai mult decît urmarea unui consum imunologic (Charlesworth și colab., 1977, Fărcaș și colab. 1984).

Evaluarea complexelor imune AgHBs/anti-HBs în hepatita acută, cronică și la purtătorii cronici nu aduce argumente pentru rolul determinant al complexelor imune în geneza leziunilor hepatitice (Ahh-Tuan și Novak, 1985):

1. Complexe imune au fost găsite la 5 din 107 purtători de AgHBs fără leziuni hepatice. 2. Prezența complexelor imune în cursul hepatitei acute este mai degrabă asociată cu clearance-ul precoce al AgHBs. 3. În hepatita cronică, concentrația și incidența complexelor imune nu se corelează cu intensitatea leziunilor hepatice. 4. Prezența complexelor imune în sînge nu se corelează cu existența leziunilor hepatitice demonstrate bioptic, iar subiecții agamaglobulinemici pot prezenta hepatită cronică. 5. La purtătorii de AgHBs, injectarea gamaglobulinelor specifice bogate în anti-HBs nu realizează necroză hepatică.

Toate observațiile amintite pledează împotriva unui rol direct al complexelor imune în patogeneza diferitelor forme de hepatită B, dar ele nu exclud rolul indirect al complexelor imune ca modulatoare ale răspunsului imunitar al celulelor T (Pillot, Lazizi, 1987).

Imunglobulina G fixată pe membrana hepatocitelor

Prezența IgG fixată pe membrana hepatocitară a subiecților cu hepatita cronică a fost dovedită prin imunofluorescență efectuată pe celule izolate în culturi din biopsii hepatice de la bolnavi AgHBs pozitivi cît și AgHBs negativi (Tage-Jensen și colab., 1977). Cînd AgHBs este decelat în ser, prezența IgG membranar pare a fi legată de replicarea activă a virusului și exprimarea AgHBc pe membrana hepatocitară (Trévisan și colab., 1979). Trévisan și colab. (1982) au eluat imunglobulina G de pe membrana hepatocitară și au demonstrat că posedă activitatea anticorpică anti-HBc. De aici s-a dedus posibilitatea lizei membranale prin implicarea anticorpilor și complementului, și/sau citotoxicitatea anticorpo-dependentă. Meliconi și colab. (1983) au demonstrat fixarea IgG pe membrana hepatocitară și în alte hepatopatii cronice, precum și în boli autoimune nehepatice. Prezența IgG poate fi explicată de existența receptorilor pentru Fc de pe hepatocite.

Anticorpii anti-LSP

Anticorpii anti-LSP sînt îndreptați, după cum este și denumirea, față de un constituent proteic, specific hepatic. Ei apar constant în faza acută a infecției cu virus B, înaintea creșterii nivelului transaminazelor și dispar odată cu vindecarea, în același timp cu încetarea activității ADN-polimerazei (Manns și colab., 1980).

În figura 20 se constată că pînă în a 12-a săptămînă a bolii, anticorpii anti-LSP dispar din circulație.

Scanned with OKEN Scanner

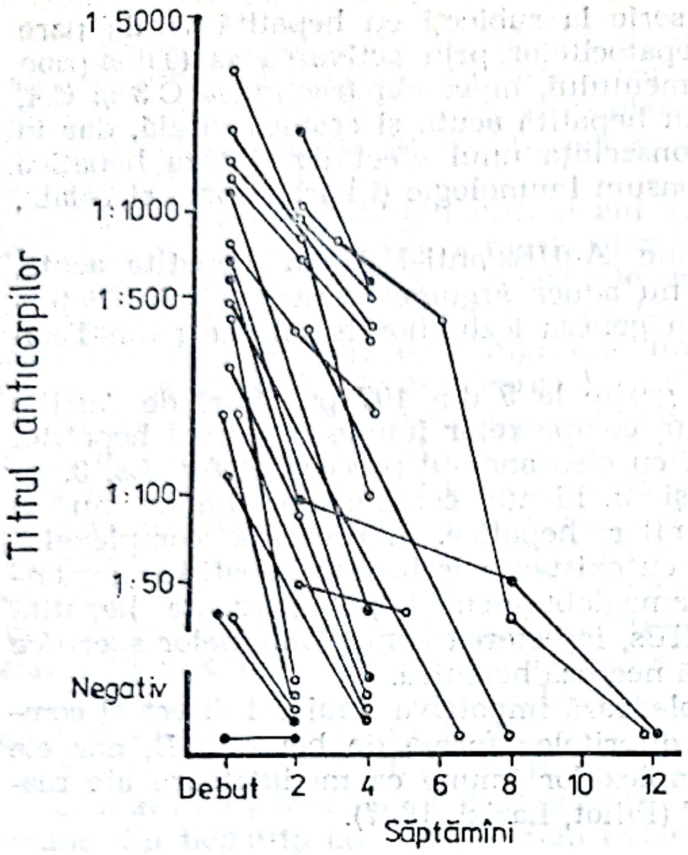


Fig. 20. Titrul anticorpilor anti-LSP la bolnavi cu hepatită acută virală. AgHBs negativ; AgHBs pozitiv (Williams și Eddleston, 1979).

Persistența anti-LSP după episodul acut pare să constituie un element prognostic al evoluției spre cronicitate (Meyer Zum Büschenfelde, 1980). În hepatita cronică, prezența anti-LSP se pare că se leagă de intensitatea infiltratului limfocitar și al necrozei hepatocitare (Tage-Jensen și colab., 1977). Figura 21 ilustrează corelația dintre severitatea „piece meal necrosis"-ului și titrul anticorpilor anti-LSP.

Tratamentul imunosupresor scade nivelul anti-LSP paralel cu ameliorarea clinică (Schurman și colab., 1982).

Prezența autoanticorpilor anti-LSP evidențiați prin radioimunoprecipitare nu este specifică pentru infecția cu virus B, deoarece se găsește și în hepatitele nevirale cum sînt hepatitele cronice autoimune (Manns și colab., 1980). Anti-LSP își au locul și rolul în instalarea și/sau perpetuarea leziunilor hepatitice prin „dirijarea" spre ficat al limfocitelor citotoxice.

Anticorpii anti-albumină

Așa cum s-a arătat anterior, recent s-a elaborat ipoteza dezvoltării simultane a unui răspuns imun umoral și celular față de AgHBs și receptorul albuminic de pe membrana hepatocitară și învelișul virusului B (Hellström și Sylvan, 1986). Ipoteza poate explica evoluția infecției cu virus B spre diferite forme clinice, inclusiv hepatita cronică.

Interacțiunea albuminei cu virusul permite inducerea unei stări de toleranță imună față de virus printr-un mecanism de „eșapament" imunitar, similar celui observat în parazitoze (Maizels și colab., 1984). Acest mecanism acționează la nou-născut și la copii.

La adult, în urma infecției acute cu virus B s-a demonstrat, pe lîngă prezența anti-HBs, existența anticorpilor antialbumină polimerizată și antireceptor albuminic (Thung și Gerber, 1981). După vindecare, limfocitele B circulante ale acestor subiecți produc anticorpi antialbumină după stimularea *in vitro* cu AgHBs. În cazul hepatitei acute cu evoluție favorabilă, această autoimunitate controlată de celulele T supresoare nu afectează dezvoltarea unei imunități anti-HBs protectoare. Din contră, o perturbare a expresiei receptorului și/sau albuminei însăși pe mem-

Scanned with OKEN Scanner

brana hepatocitară și/sau pe particulele de AgHBs antrenează o intoleranță față de acești autoantigeni, dar nu și față de AgHBs. Astfel, un mecanism autoimun care distruge hepatocitele sănătoase se declanșează independent de replicarea virală și boala evoluează spre o formă cronică.

La bolnavii cu hepatită cronică activă postvirală, toleranța față de AgHBs este indusă și menținută de către complexul AgHBs / albumină polimerizată așa cum am amintit la purtătorii asimptomatici de AgHBs. În hepatita cronică, sensibilizarea celulelor imunocompetente față de AgHBc este alterată.

Anticorpi din clasa IgG cu specificitate pentru AgHBc s-au demonstrat pe membrana hepatocitelor prelevate de la bolnavii cu hepatită cronică, dar după eluare cu uree conțin și AgHBs și albumină polimerizată. Anticorpii anti-HBc contribuie la menținerea toleranței față de celulele hepatice infectate cu VHB prin activarea locală a limfocitelor T supresoare sau prin blocarea celorlalți receptori antigenici.

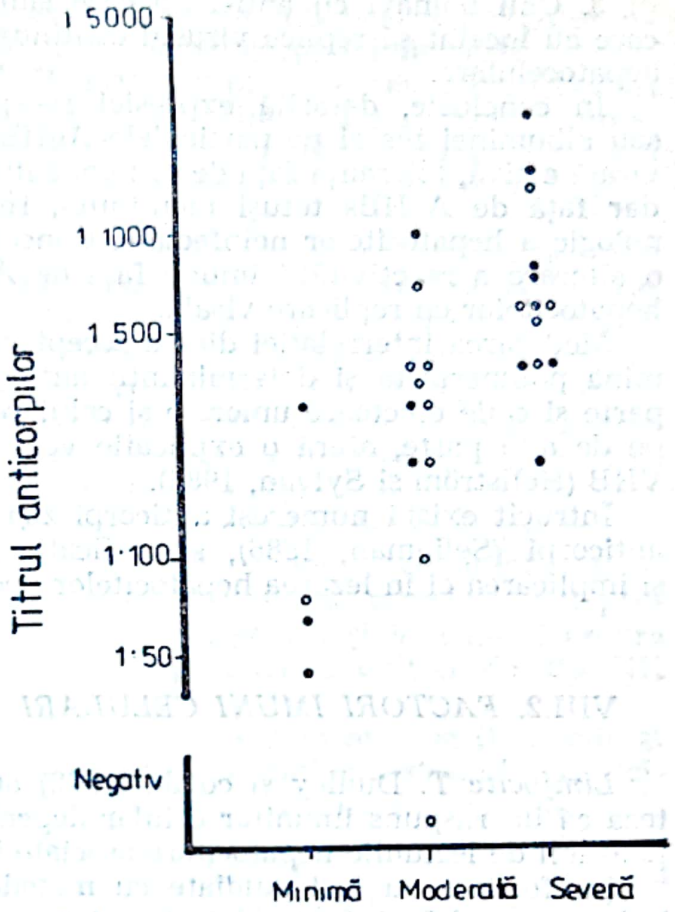


Fig. 21. Relația dintre titrul anticorpilor anti-LSP și severitatea „piece meal necrosis". AgHBs negativ; AgHBs poz. (Williams și Eddleston, 1979).

În consecință, hepatocitele cu replicare virală activă nu sînt eliminate în mod adecvat, producîndu-se și eliberîndu-se în circulație virioni intacți (particule Dane), AgHBc (AgHBe și AgHBs) (Thomas și Shusterman, 1984). Particulele AgHBs exprimă receptori pentru albumină sau chiar albumină în exces în timpul replicării virale active. Alterarea albuminei sau a receptorului acesteia induce perturbări ale controlului reactivității imunologice față de albumină. Se instalează reacții autoimune față de albumina polimerizată sau receptorul ei, rezultînd lezarea hepatocitelor neinfectate în unele arii hepatice („piece meal necrosis"). Această autoimunizare este susținută de următoarele:

1. Pe plan umoral, în hepatita cronică, există o corelație între extinderea leziunilor hepatocitare și nivelul seric al autoanticorpilor față de albumina polimerizată;

2. Lipsa unei corelații între leziunile anatomopatologice și expresia antigenilor asociați VHB din „piece meal necrosis" (Bruell și colab., 1984);

Scanned with OKEN Scanner

3. Unii bolnavi cu anti-HBe care sînt negativi pentru ADN-VHB şi care au încetat să replice virusul continuă să dezvolte leziuni destructive hepatocelulare.

În concluzie, datorită expresiei receptorilor albuminei polimerizate sau albuminei însăşi pe particulele AgHBs ale hepatocitelor cu replicare virală activă, toleranţa faţă de componentul propriu (albumina) este ruptă, dar faţă de AgHBs totuşi menţinută, rezultînd o lezare mediată imunologic a hepatocitelor neinfectate. Concomitent aceşti bolnavi realizează o alterare a reactivităţii imune faţă de AgHBc, care explică persistenţa hepatocitelor cu replicare virală.

Modularea interrelaţiei dintre receptorii albuminei polimerizate, albumina polimerizată şi determinanţii antigenici asociaţi virusului pe de o parte şi căile efectoare umorale şi celulare ale sistemului imun al gazdei, pe de altă parte, oferă o explicaţie verosimilă a diversităţii infecţiei cu VHB (Hellström şi Sylvan, 1986).

Întrucît există numeroşi anticorpi zişi „naturali", care par a fi autoanticorpi (Seligman, 1986), semnificaţia unei autoimunităţi albuminice şi implicarea ei în lezarea hepatocitelor necesită precizări ulterioare.

VIII.2. *FACTORI IMUNI CELULARI*

Limfocite T. Dudley şi colab. (1972) au emis pentru prima oară ipoteza că un răspuns imunitar celular dependent de limfocitele T ar fi responsabil de leziunile hepatocitare asociate infecţiei cu VHB.

Limfocitele au fost studiate cu metode moderne, mai întîi în circulaţie, iar apoi în infiltratul inflamator de la bolnavi cu hepatită cronică activă. Numărul limfocitelor T circulante din sînge este scăzut, fiind emisă iniţial ipoteza că acestea sînt sechestrate în ficat. Într-adevăr, limfocitele predominante în infiltratul celular sînt de tip T.

Intensitatea infiltratului inflamator cu limfocite T este paralelă cu intensitatea leziunilor hepatocitare, confirmată prin utilizarea anticorpilor monoclonali (Colucci şi colab., 1983).

Infiltratul cu limfocite T pare corelat cu prezenţa AgHBs membranal, iar raportul limfocite T/B este superior în cazurile unde se demonstrează existenţa infecţiei cu VHB.

Numeroase cercetări, utilizînd teste clasice de explorare a imunităţii celulare, au furnizat date contradictorii privitoare la subpopulaţiile limfocitare, dependente de modelul experimental adoptat. Un deficit al activităţii T supresoare a fost evidenţiat prin inhibiţia transformării limfoblastice (Chisari şi colab., 1981) şi prin diminuarea rozetelor E active (Budillon şi colab., 1983).

Studiul distribuţiei subpopulaţiei limfocitelor T circulante efectuat cu ajutorul anticorpilor monoclonali din seria OKT sînt foarte interesante. Iniţial, ele au demonstrat reducerea concentraţiei limfocitelor T supresoare (OKT8) la bolnavii cu hepatită cronică activă prin VHB, contrastînd cu diminuarea acestor celule în hepatita cronică activă autoimună (Degos şi colab., 1984). Celulele OKT8 sînt, în schimb, net predominante în ficatul acestor bolnavi.

Scanned with OKEN Scanner

Cu ajutorul anticorpilor monoclonali s-a observat un dezechilibru al raportului OKT4/OKT8 în favoarea unei activităţi T supresoare (Alexander şi colab., 1984). Limfocitele T de la subiecţii cu hepatită cronică AgHBs pozitivă, incubate cu AgHBs foarte purificat, eliberează factori care diminuă migrarea macrofagelor şi limfocitelor T normale (Vento şi colab., 1985). Această reacţie este inhibată prin incubarea prealabilă a limfocitelor T cu mitomicină C, cunoscută pentru activitatea sa faţă de celulele T supresoare.

În 1985, Barnaba şi colab. au stabilit că, convalescenţii după hepatita B cu anticorpi anti-HBs au un răspuns limfoproliferativ pozitiv în prezenţa AgHBs purificat. La bolnavii cu hepatită cronică cu replicare virală lipseşte acest răspuns, iar depleţia limfocitelor OKT8 restabileşte capacitatea limfoproliferativă la stimularea cu AgHBs. Această supresie exercitată de limfocitele T, specifică, poate contribui la persistenţa infecţiei virale din moment ce imunitatea faţă de constituenţii de suprafaţă a virusului este determinantă pentru eliminarea virionilor.

Evidenţierea *in vitro* a unui răspuns imunitar T-dependent îndreptat faţă de VHB s-a făcut cu numeroase sisteme celulare învelite cu AgHBs: hematii, hepatocite heterologe, celule Chang. Aceste cercetări pun problema unei citotoxicităţi T fără restricţie alogenică şi lasă dubii asupra interpretării rezultatelor prin interferenţa unei imunităţi de tip NK (Pillot şi Lazizi, 1987).

În 1982, Mondelli şi colab. au utilizat un sistem autolog (limfocite şi hepatocite de la acelaşi subiect), abordînd mai raţional studiul specificităţii reacţiilor limfocitelor T. Autorii au demonstrat că, în hepatita virală B, citotoxicitatea este dirijată faţă de AgHBc exprimat pe membrana celulelor hepatice. Prezenţa anticorpilor anti-HBc ar putea modula această acţiune mascînd antigenii de la suprafaţa hepatocitelor. Dar, anticorpii anti-HBc sînt găsiţi la nivele ridicate în circulaţie şi în hepatita acută şi în hepatita cronică, variaţia formelor patologice neputînd fi explicată doar prin modularea activităţii limfocitelor T.

Izolarea subpopulaţiilor limfocitare a permis demonstrarea citotoxicităţii unora din aceste celule faţă de AgHBs fixat pe suprafaţa hepatocitelor de iepure, citotoxicitate care este specific inhibată de adaosul anticorpilor anti-HBs. Îmbogăţirea mediului de cultură cu limfocite T menţine la acelaşi nivel citotoxicitatea limfocitelor circulante faţă de hepatocitele autologe în hepatita cronică activă prin virus B şi o deprimă intens în hepatita cronică activă autoimună.

Studiul citotoxicităţii faţă de hepatocitele autologe implică celulele T ca sistem efector major, iar cercetări recente demonstrează că ţinta este reprezentată numai de AgHBc exprimat pe hepatocite (Mondelli şi colab., 1982). Aceste concluzii sînt sugerate de faptul că limfocitele citotoxice lizează AgHBc, însă nu acţionează destructiv asupra hepatocitelor şi AgHBs, iar pe de altă parte anticorpii anti-HBc (dar nu şi anti-HBs) blochează citotoxicitatea limfocitelor (Naumov şi colab., 1984).

Limfocitele citotoxice K

Au fost identificate şi studiate prin tehnica rozetelor E de slabă afinitate. S-a demonstrat diminuarea numărului absolut al acestor celule în hepatită cronică activă ((Demoura şi Ramalho, cit. de Vuitton şi Trepo,

Scanned with OKEN Scanner

1984). În ficat, limfocitele K purtătoare de receptori pentru fragmentul Fc al imunglobulinelor sînt reduse, nedepășind 5% din celulele infiltratului inflamator din HC activă cu AgHBs seric. Alți autori nu pot distinge limfocitele B de K, numărul lor fiind inferior net limfocitelor T.

Activitatea funcțională a limfocitelor K circulante cît și a celor izolate din infiltratul inflamator hepatic, pare diminuată în hepatita cronică activă (Bortolotti și colab., 1978). Participarea unor factori serici la reducerea activității limfocitelor K circulante a fost evocată în măsura în care serul acestor bolnavi este susceptibil să inhibe citotoxicitatea mediată prin anticorpi a limfocitelor normale.

Cercetări mai recente aduc date importante cu privire la citotoxicitatea electivă (specifică) mediată prin anticorpi, folosind limfocite de la bolnavi cu hepatită cronică activă și hepatocite de iepure (Stefanini și colab., 1982). Efectul citotoxic a fost obținut și de limfocite de la persoane sănătoase dacă s-a adăugat ser de la bolnavi cu hepatită cronică activă. S-a precizat că citotoxicitatea a fost produsă de limfocite care posedă caracteristicile celulelor K, (Kawanishi și Mac Dermott, 1979).

Într-o sinteză privitoare la imunitatea mediată celular în bolile hepatice, Paronetto (1986) semnalează modificările constante ale subpopulațiilor limfocitare din hepatita cronică tip B, atît ca număr absolut cît și ca procent, după cum reiese din tabelele 16, 17, 18.

Tabelul 16

Expresia fenotipică a subpopulațiilor limfocitare T în hepatita cronică activă B (Paronetto, 1986)

Diagnostic	Nr. bolnavi	Limfocite T	Raportul OKT4/ OKT8	Limfocite OKT4	Limfocite OKT8	Autori
HCA	21		↑(25); ↓(30); N	↓	↑	Gocke și colab., 1981
HCA	13	N	↓(75)			Carella și colab., 1982
HCA	10		↑(40); ↓(40); N			Dienstag, 1984
HCA	18		↑; ↓(30); N			Lucas și colab., 1984
HCA, AgHBe+	16	N	N	N	N	Regenstein și colab., 1983
HCA, AgHBe+			↓			Thomas și colab., 1982
HCA, AgHBe+	10	↓	↓	N	↑	Alexander și colab., 1983
HCA, AgHBe+	10	↓		↓a	Na	Barnaba și colab., 1983
HCA, anti-HBe			N			Thomas și colab., 1982
HCA, anti-HBe	8	↓	N	N	N	Alexander și colab., 1983
HCA, anti-HBe	20		↓	↓a	Na	Barnaba și colab., 1983

LEGENDĂ: ↑, creștere; ↓, scădere; N, normal; a, valori absolute.
Numerele din paranteză reprezintă procentul bolnavilor cu anomalii.
HCA, hepatită cronică activă B.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 17

Expresia fenotipică a celulelor mononucleare periferice în hepatita cronică activă autoimună și AgHBs negativă (Paronetto, 1986)

Diagnostic	Nr. bolnavi	Limfocite T	Raportul OKT4/OKT8*	Limfocite OKT4	Limfocite OKT8	Autori
HCA-A			↑			Thomas și colab., 1982
HCA-A Activă	9		↑	↑	N	Alexander și colab., 1983
Inactivă	8		N	N	N	Alexander și colab., 1983
HCA-A	16	↓a	↑(70)	N	↓a	Barnaba și colab., 1983
HCA-A	23	N	N	↓a	Na	Frazer și Mackay, 1982
AgHBs-negativă	8	↓a	↑	N	↓a	Barnaba și colab., 1983
AgHBs-negativă	26	N	↑(60)		↓	Carella și colab., 1983

LEGENDĂ: a, număr absolut; N, normal; ↑, creștere; ↓, scădere.
* Numerele din paranteză reprezintă procentul bolnavilor cu anomalii.

Numărul scăzut al limfocitelor OKT4 și/sau numărul crescut al celor OKT8 a dus la identificarea a 3 grupuri de bolnavi cu hepatită cronică activă: bolnavi cu raport OKT4/OKT8 crescut, normal și scăzut. Aceste date confirmă observația mai veche că bolnavii cu hepatită cronică activă tip B constituie un grup heterolog. Corelația cu prezența AgHBe demonstrează că prezența acestui marker viral se însoțește de un raport OKT4/OKT8 scăzut, în timp ce bolnavii cu anti-HBe au un comportament variabil.

Celulele NK și macrofage

Activitatea citotoxică a celulelor NK (citotoxice naturale) se poate manifesta față de diverse celule fără restricție alogenică. Ea constituie un mijloc de apărare nespecifică care poate juca un rol important în lezarea celulelor infectate de virusuri sau celulele tumorale.

Există informații care demonstrează participarea celulelor responsabile de citotoxicitate spontană sau naturală în realizarea leziunilor hepatice. Celulele țintă utilizate pentru evidențierea citotoxicității naturale au fost diverse (hepatocite de iepure și șobolan, hematii învelite cu AgHBs sau LSP). În sistemele care utilizează LSP fixat pe hematii aviare, eliminarea acestora de către celulele cu proprietăți macrofagice este diminuată (Vogten, 1978). Serdengetti și colab. (1981) au studiat activitatea limfocitelor NK față de o linie eritromieloidă K562 în cursul hepatopatiilor cronice, arătînd o reducere semnificativă a acestei activități.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 18

Funcţia celulelor supresoare la bolnavii cu hepatită cronică activă autoimună (Paronetto, 1986)

Testul	Nr. bolnavi	Rezultate*	Autori
$T \rightarrow T+$	19	↓	Coovadia şi colab., 1981
$T \rightarrow T+$	6	N	Krawitt şi colab., 1981
$T \rightarrow T+$	3	↓ (100)	Nonomura şi colab., 1982
$T \rightarrow T^{+}_{+}$	5	↓ (100)	Tremolada şi colab., 1980
$T \rightarrow T^{+}_{+}$	11		De Galocsy şi colab., 1981
$T \rightarrow T^{+}_{+}$	12	↓ (85)	Barnaba şi colab., 1983
$T \rightarrow B$	3	↓ (75)	Nardiello şi colab., 1982
$T \rightarrow B$	22 A	↓ (100)	Nouri-Aria şi colab., 1982
$T \rightarrow B$	21 I	↓ (65)	Nouri-Aria şi colab., 1982
$T \rightarrow B$	9 A	N	Alexander şi colab., 1983
$T \rightarrow B$	8 I	N	Alexander şi colab., 1983

LEGENDĂ: ↓, scădere; N, normal; A, activă; I, inactivă.
* Numerele din paranteză reprezintă procentul bolnavilor cu anomalii.
\+ Inhibiţia răspunsului proliferativ al limfocitelor T alogenice la limfocitele supresoare induse de concanavalin A.
++ Testul limfocitelor supresoare de viaţă scurtă.

Studiile lui Nonomura şi colab. (1980) au demonstrat că citotoxicitatea limfocitelor faţă de hepatocite de şobolan în cultură este diminuată, fiind asigurată de limfocite aparţinînd unor subpopulaţii eterogene, calitativ nediferite de limfocitele responsabile la subiectul normal de citotoxicitatea spontană.

Cercetările efectuate de Dienstag şi colab. (1982) au semnalat o augmentare a activităţii citotoxice spontane a limfocitelor, independentă de antigenii de pe membrana celulei ţintă (virali sau celulari) şi nemodificată prin adaos de ser de bolnavi cu AgHBs sau LSP.

Poitrine şi colab. (1985) au studiat activitatea 2'-5-oligoadenilatsintetazei, arătînd o deficienţă *in vivo* a sistemului interferon la bolnavii cu hepatită cronică activă şi la 50% din cei cu hepatită cronică persistentă sau purtători sănătoşi de AgHBs.

În condiţii normale, 50% din monocitele provenind din circulaţie devin macrofage hepatice, celulele Kupfer. În experimentul pe animal s-a constatat o marcată creştere a recrutării monocitelor în ficat în condiţiile realizării unui proces inflamator hepatic, ca răspuns la o varietate de stimuli (Diesselhoff şi colab., 1979).

În variate forme de hepatopatii cronice, numărul monocitelor circulante nu diferă de normal (Holdstok şi colab., 1982), dar numărul lor revine repede la normal în condiţii experimentale, cînd factorul inflamator încetează să acţioneze.

Mai relevante pentru patogeneza bolii sînt observaţiile privitoare la activitatea secretorie a macrofagelor. Iniţial, monocitele bolnavilor cu

Scanned with OKEN Scanner

hepatită cronică eliberează cantități crescute de enzime lizozomale (Ganguly și colab., 1978), în special după expuneri la zymosan sau endotoxină. În hepatita acută și ciroza activă, activitatea enzimelor lizozomale în ficat este crescută, iar studiile japoneze demonstrează că aceasta se datorește activării macrofagelor și nu lezării hepatocitelor (Hirata și colab., 1980).

În hepatopatiile cronice sînt implicați mulți factori care realizează recrutarea monocitelor în ficat. Studii histologice au confirmat tranziția monocitelor în macrofage la nivelul ficatului, folosind glucanul ca și „agent de recrutare" a monocitelor (Deimann și colab., 1980). Eliberarea enzimelor macrofagice a crescut după expunerea la agentul activator. Acești agenți activatori pot să apară local sau pot fi prezenți în sîngele portal.

Monocitele eliberează mai multe enzime lizozomale după incubarea cu ser portal comparativ cu ser din circulația sistemică (Holdstok și colab., 1980). Această diferență se corelează bine cu existența complexelor imune din sîngele portal. Monocitele odată recrutate în ficat, ar putea promova ulterior leziune hepatocitară ca urmare a acțiunii agenților activatori proveniți din sîngele portal.

Implicarea celulelor Kupfer în leziunea hepatică este dificil de determinat. Funcția fagocitară a celulelor Kupfer la om este foarte variabilă, dependentă de procesul patogen. În timp ce în icterul obstructiv este obișnuit deprimată, ea este stimulată în alte forme de inflamație hepatică cronică (Wardlee și colab., 1980).

Deprimarea funcției celulelor Kupfer poate fi realizată de virusuri (Saba și colab., 1970), consecința fiind persistența complexelor imune, care poate fi răspunzătoare de unele manifestări ale hepatopatiei. Pe de altă parte, persistă endotoxinemia care este aproape obișnuită în hepatitele cronice, rezultînd activarea complementului pe cale alternantă, creșterea activității enzimelor lizozomale și activarea macrofagelor. În fine, o altă consecință a alterării funcției celulelor Kupfer în bolile hepatice, documentată de Rogoff și Lipsky (1981) este dereglarea imunității umorale mediate celular.

O subpopulație a monocitelor umane poate elibera fibrină ca un component al activității lor în leziunile inflamatorii, servind ca substrat pentru fibronectină care precede apariția colagenului în remodelarea țesutului conjunctiv. Cercetările lui McIver și colab. (1982) demonstrează că factorii macrofagici sînt implicați în recrutarea fibroblaștilor la nivelul procesului inflamator hepatic.

Producerea unei varietăți de enzime lizozomale (fosfataza acidă, beta-glucuronidaza, catepsina D, beta-glucozidaza, beta-galactozidază) și proteinaze neutre (colagenază, elastază) poate fi răspunzătoare de instalarea leziunilor hepatocitare. Astfel, hepatocitele în cultură supraviețuiesc mai îndelungat și arată modificări morfologice minime dacă se introduc antiproteaze în mediu (Williams și colab., 1978). Pe de altă parte, asocierea semnificativă a deficitului de alfa-1-antitripsină cu hepatopatiile cronice, sugerează că eliberarea acestor enzime are o relevanță patogenetică.

Scanned with OKEN Scanner

VIII.3. *FACTORI IMUNI ASOCIAȚI (UMORALI ȘI CELULARI)*

Limfocitele umane normale sînt capabile să lezeze hepatocitele de iepure și celulele Chang prealabil incubate cu ser de la bolnavi cu hepatită acută sau cronică, cu sau fără AgHBs. Această citotoxicitate s-a reprodus punînd limfocitele în prezența serului care conține anticorpi anti-LSP, fiind deci *citotoxicitate dependentă de anticorpi,* deci o cooperare între factori imuni umorali și celulari. Proba acțiunii litice mediată de anticorpi a fost adusă de inhibiția reacției citotoxice prin adaos de agregate IgG sau LSP la mediul de cultură (Kawanischi, Mac Dermott, 1979 și colab.; Hutteroth și colab., 1982).

Corelația factorilor imuni umorali față de VHB și ai diferiților săi markeri antigenici cu răspunsul imun celular, constituie o problemă de mare actualitate în explicarea patogenezei leziunilor hepatitice.

După infecția cu VHB, majoritatea bolnavilor se vindecă, elimină AgHBs și produc anti-HBs. Totuși, după infecția acută, aproximativ 10% dezvoltă hepatită cronică B, serul rămîne pozitiv pentru AgHBs și anti-HBc și negativ pentru anti-HBs. În cadrul acestui grup, unii dezvoltă o hepatită cronică activă iar alții inflamație hepatică minimă, aparținînd unei hepatite cronice persistente.

Testele de inhibiție a migrării leucocitelor și a transformării limfoblastice nu au evidențiat un defect imun la bolnavii cu hepatită cronică persistentă. Studii recente s-au preocupat de sinteza anticorpilor specifici anti-VHB în culturi de limfocite umane. Folosirea unui mitogen lectinic care activează limfocitele B prin mecanism dependent de limfocitele T „helper" a dus la rezultate interesante privind sinteza anticorpilor policlonali din clasa IgG/IgM și anticorpilor specifici anti-VHB (Dusheiko și colab., 1983). Limfocitele de la bolnavii cu hepatită cronică sintetizează anti-HBc *in vitro* dar nu realizează sinteza anti-HBs. Absența acestora din urmă ar sugera lipsa răspunsului imun față de AgHBs, răspunzătoare de persistența VHB.

Limfocitele de la bolnavi cu hepatită cronică persistentă stimulate cu mitogenul PWM au o secreție redusă de anti-HBc, comparativ cu bolnavii suferinzi de hepatită cronică activă și necesită o concentrație mai mare de mitogen în mediul de cultură (Nowicki și colab., 1986). Cercetări anterioare la bolnavi cu hepatită cronică persistentă au arătat un număr redus al subpopulațiilor T-„helper" (Barnaba și colab., 1983). Răspunsul anticorpic crescut anti-HBc al bolnavilor cu hepatită cronică activă se deosebește esențial de cel scăzut, constatat în hepatita cronică persistentă.

Cercetările amintite demonstrează că limfocitele de la bolnavii cu infecții VHB sintetizează anti-HBc *in vitro* la stimularea cu mitogeni în corelație directă cu leziunea hepatocitară și în corelație inversă cu markerii replicării virale. La bolnavii cu hepatită cronică activă, sistemul imun este continuu stimulat de AgHBc exprimat la suprafața hepatocitelor, rezultînd o sinteză crescută de anti-HBc, care, în final, participă la citotoxicitatea hepatocelulară mediată prin anticorpi (Hutteroth și co-

Scanned with OKEN Scanner

lab., 1981). În condițiile persistenței infecției cu VHB, cum se întîmplă în hepatita cronică persistentă, sistemul imun este supus la o supraîncărcare antigenică (AgHBs și AgHBc), ducînd la o sinteză scăzută de anti-HBc cu efecte ulterioare de citotoxicitate, mediate anticorpic, mult reduse față de hepatita cronică activă (Naumov și colab., 1984).

În concluzie, cercetări perseverente sugerează că hepatita cronică activă se deosebește de cea persistentă prin faptul că răspunsul imun celular mediat anticorpic față de AgHBc este diferit, iar intensitatea leziunilor este consecutivă intensității acestui tip de citotoxicitate.

VIII.4. *MODULAREA FACTORILOR IMUNI ÎN PATOGENEZA HEPATITEI CRONICE B*

În cursul infecției cu VHB s-a demonstrat existența unor factori serici de origine hepatică și limfocitară cu activitate modulatoare a răspunsului imun mediat celular (Brattig, Berg, 1976); (Chisari, 1976). Lipoproteinele cu activitate imunoreglatoare au fost izolate ulterior din serul bolnavilor cu hepatită B.

Chisari și Eddgington (1975) au demonstrat un factor inhibant al formării rozetelor E (RIF „rosette inhibitor factor") în hepatita acută virală. Ulterior, factorul inhibitor a fost descris și la purtători asimptomatici de VHB (Sanders, Perrillo, 1982). Acest factor inhibă activitatea limfocitelor T „helper" și intervine în reglarea răspunsului umoral anti-HBs.

Un alt factor seric inhibant al funcțiilor limfocitelor normale (SIF „serum inhibitor factor") a fost izolat din serul bolnavilor cu hepatită acută și cronică, demonstrîndu-se că activitatea imunosupresoare este determinată de o moleculă asociată albuminei (Brattig și colab., 1983).

Evidențierea factorilor amintiți numai în hepatopatiile de etiologie virală nu permite să li se atribuie un rol primordial în geneza leziunilor hepatice prin VHB. În plus, din omogenate hepatice umane au fost extrase proteine diferite de cele descrise anterior, care exercită activitate biologică: inhibă proliferarea limfocitelor indusă de fitohemaglutinină și unii antigeni (Pizzo și colab., 1982). Aceste proteine nu sînt constatate la subiecții normali, dar sînt eliberate în ser în urma leziunilor hepatocitare.

Este dificil de precizat rolul factorilor inhibitori ai răspunsului imun descriși în diverse stadii ale hepatitei B, cu activitate nespecifică și origine hepatică, izolați din ficat normal sau din ser în cursul hepatopatiilor. Alături de factorii nespecifici, inhibiția reacțiilor de citotoxicitate se poate realiza de către imunoglobuline și/sau complexe imune circulante (Vuiton și Trépo, 1984).

Antigenii de histocompatibilitate HLA au fost studiați la hemodializați și la bolnavi cu grefe renale, purtători de VHB. S-a demonstrat că eliminarea VHB este bine corelată cu toleranța slabă a transplantului renal și prezența HLA-A1 și/sau B8. Din contră, purtătorii cronici de VHB au o toleranță perfectă a grefonului renal, o diminuare a răspunsurilor

Scanned with OKEN Scanner

de hipersensibilitate tardivă și absența acestor antigeni de histocompatibilitate (Vuiton și Trépo, 1984).

Alți autori arată asocierea negativă a HLA-B8 și pozitivă a HLA-B5 cu apariția anti-HBs și o asociere negativă a HLA-BW35 cu persistența AgHBs (Sengar și colab., 1979).

Cercetări cu anticorpi monoclonali au demonstrat că proteinele HLA din clasa I nu sînt detectate pe membrana hepatocitelor indivizilor sănătoși (Barbatis și colab., 1981). În hepatita cronică, ele se evidențiază pe membrana celulelor, iar studii de imunofluorescență și microscopie electronică au arătat că expresia antigenilor HLA-A-B și C este maximă în zonele de necroză celulară (De Vos și colab., 1985). Constatările sînt mai importante cînd activitatea replicativă a virusului diminuă (la subiecții anti-HBe pozitivi), în timp ce nici o modificare a antigenilor HLA II n-a fost observată. Aceste date demonstrează că infecția prin VHB poate crea condițiile necesare expresiei antigenelor HLA I la nivelul membranei hepatocitare, precum și manifestarea citotoxicității T dependente.

VIII. 5. *HEPATITA CRONICĂ AUTOIMUNĂ*

Waldenström, în 1950, Kunkel și colab., în 1951, au descris, independent, boli hepatice cronice progresive cu hipergamaglobulinemie, la care, ulterior, MacKay și colab. au demonstrat existența celulelor lupice și anticorpilor antinucleari. Comunitățile serologice cu lupusul eritematos sistemic au sugerat autorilor australieni denumirea de hepatită „lupoidă". Abia după descoperirea AgHBs s-a putut exclude legătura dintre aceasta hepatită și aceea consecutivă infecției cu VHB. În fine, în ultimii ani, absența autoanticorpilor în evoluția hepatitei cronice NANB (MacKay și colab., 1985) a dus la o mai bună înțelegere a hepatitei cronice etichetată azi ca „autoimună".

Hepatita cronică activă autoimună se caracterizează clinic prin hepatosplenomegalie, prin preponderență la sexul feminin (70—90%), prin evoluție rapidă și răspuns favorabil la tratamentul imunodepresiv.

Din punct de vedere biologic, hepatita cronică activă-autoimună se caracterizează prin hipergamaglobulinemie și hiperporteinemie constante, transaminaze crescute intermitent, markerii imuni reprezentați de diferiți autoanticorpi (antinucleari, antimembranali hepatici, antimicrosomali, antimușchi neted și alții) și marea frecvență a fenotipurilor B8 și DR3 ale antigenelor de histocompatibilitate (Manns și colab., 1987).

Paronetto (1986) aduce completări cu privire la delimitarea hepatitei cronice active autoimune, eșalonînd 6 trăsături morfologice clinice și imunologice ale bolii:

1. Hepatită periportală;
2. Predominența sexului feminin, la vîrsta începutului și sfîrșitului ciclului reproductiv;
3. Nivel ridicat al IgG serice;
4. Titru înalt al autoanticorpilor nespecifici de organ, în absența markerilor hepatitei cu virus B;
5. Anticorpi față de antigenul membranal specific hepatic (LMA);

Scanned with OKEN Scanner

6. Predispoziție genetică caracterizată prin frecvența mare a fenotipului HLA B8 și D3;

7. Ameliorarea prin tratament cortizonic și citostatic.

Încadrarea hepatitei cronice active autoimune s-a făcut mult timp prin diferențiere de hepatita cronică postvirală, vorbindu-se de hepatită cronică activă cu autoanticorpi, respectiv hepatită cronică activă cu AgHBs negativ.

Frecvența procentuală în Europa a diferitelor grupe de hepatită cronică activă este prezentată de MacKay și colab. (1984) astfel:

1. Hepatită cronică activă, autoimună, autoanticorp — pozitivă și AgHBs — negativă — 43%;

2. Hepatita cronică activă B, AgHBs — pozitivă și autoanticorp — negativă — 36%;

3. Hepatita cronică activă mixtă, AgHBs pozitivă și autoanticorp — pozitivă — 7%;

4. Hepatită cronică activă criptogenetică, negativă atît pentru AgHBs și pentru autoanticorpi — 23%.

Ca în orice boală imună organospecifică și în hepatita cronică activă autoimună trebuie să fie indeplinite cel puțin 3 criterii (MacKay și Tait, 1980):

1. Existența autoantigenilor țintă limitată la organul afectat, adică specifice pentru acesta și exprimate pe suprafața membranei celulare, care pot fi identificate și purificate adecvat;

2. Reacții imune specifice bolii (celulare sau umorale) față de autoantigenele țintă;

3. Demonstrarea reacțiilor imune față de autoantigene înaintea evidențierii clinice a bolii.

Nici unul din criteriile enunțate nu au fost pînă acum îndeplinite în hepatita cronic activă autoimună, deși cercetările din ultimii 15 ani s-au concentrat asupra izolării și caracterizării antigenelor țintă cu variatele reacții imune celulare și umorale față de acestea.

Ca în hepatita cronică consecutivă infecției cu VHB și în hepatita cronică autoimună se pot diferenția reacții imune de tip umoral, celular și asociate.

VIII.5.1. FACTORI IMUNI UMORALI

Antigenele specifice hepatice

Instalarea și perpetuarea leziunilor din hepatita cronică activă autoimună ar depinde de răspunsul gazdei față de proteine hepatice reprezentînd o țintă specifică pentru acțiunea unor factori imunologici umorali și celulari. Două antigene presupuse țintă, situate în membrana hepatocitului au fost îndeosebi studiate pentru a descifra reactivitatea imună, a organismului din hepatita cronică activă autoimună: „proteina specifică hepatică" (LSP) și antigenul membranal hepatic (LMAg).

„Proteina specifică hepatică" (LSP) a fost prima dată descrisă în 1972 ca un complex lipoproteic macromolecular izolat din omogenate de celule hepatice umane (Meyer Zum Büschenfelde, Miescher, 1972).

Scanned with OKEN Scanner

LSP a fost purificat prin cromatografie pe coloană. Această separare cromatografică a evidențiat, pe lîngă un constituent cu joasă densitate din membrana hepatocitelor (LP-1), un altul (LP-2) din citoplasmă. Studii ulterioare au demonstrat că LSP este specific de organ, dar nu și de specie, existînd o reactivitate antigenică încrucișată cu LSP preparat similar de la alte mamifere. El s-a dovedit foarte labil dar antigenitatea poate fi prezervată prin utilizarea în timpul preparării a EDTA. În ciuda faptului că acest antigen conține multe alte proteine fără specificitate de organ și necaracterizate încă, preparatele de LSP au fost utilizate de numeroși cercetători pentru a aduna dovezi privitoare la lezarea hepatică prin mecanism imunologic în hepatita cronică autoimună.

Meyer Zum Büschenfelde și colab. (1972) au exploatat lipsa specificității de specie a LSP în încercările de a demonstra rolul imunității față de această proteină la dezvoltarea hepatitei cronice active autoimune. Ei au injectat iepuri cu LSP în adjuvant Freund complet, în mod repetat, timp de mai multe luni. Multe animale au dezvoltat leziuni hepatice caracterizate prin infiltrat inflamator portal și „piece meal necrosis", leziunile fiind corelate cu reacții de hipersensibilitate tardivă față de LSP (Meyer Zum Büschenfelde, Hpf, 1974). Toți iepurii au produs anticorpi anti-LSP iar cei care au dezvoltat leziuni de tipul hepatitei cronice aveau acești anticorpi pe suprafața membranei hepatocitare.

„Antigenul membranal hepatic" (LMAg) este distinct imunologic de LSP și este exprimat pe suprafața membranei hepatocitelor. Natura biochimică, specificitatea și localizarea celulară a LMAg sînt parțiale. El a fost identificat prin imunofluorescență pe membrana hepatocitelor de iepure intacte izolate în mediul de cultură.

Anticorpii anti-LSP și anti-membranali hepatici

Autoanticorpii antimembranali hepatici au fost puși în evidență în serul bolnavilor cu hepatită cronică activă autoimună atît prin imunofluorescență cît și prin teste radioimunologice.

Încercările inițiale de a evidenția anticorpi față de antigene specifice hepatice în serul bolnavilor cu hepatită cronică au fost dificile. Prin hemaglutinare pasivă, anti-LSP au fost găsiți doar la cîteva cazuri de hepatită cronică activă autoimună și la titruri scăzute. Ulterior, Hopf și colab. (1975) au examinat prin imunofluorescență directă suspensii de hepatocite umane viabile pentru prezența IgG fixat la nivelul membranei acestora. Ei au găsit IgG membranal la 5 din 6 bolnavi cu hepatită cronică activă autoimună netratați și la doi din 27 sub tratament imunosupresiv. Rezultate similare au fost obținute și la bolnavii cu hepatită cronică activă AgHBs — pozitivă, în timp ce în hepatita acută A, hepatita cronică persistentă și alte hepatopatii, anticorpii antimembranali hepatici nu au fost detectabili.

S-a semnalat o deosebire între aspectul fluorescenței membranei hepatocitelor la grupurile de hepatite cronice active studiate: fluorescență lineară la bolnavii AgHBs-negativi și fluorescență granulară la cei AgHBs-pozitivi.

Cercetările ulterioare ale grupului lui Meyer Zum Büschenfelde, au demonstrat că serul bolnavilor cu hepatită cronică activă AgHBs-nega-

Scanned with OKEN Scanner

tivă se fixează pe membrana hepatocitelor de iepure izolate în cultură, dînd un aspect de fluorescenţă lineară.

Deşi s-a constatat o deosebire distinctă a fluorescenţei hepatocitelor autologe şi a prezenţei anticorpilor antimembranali în hepatita cronică activă autoimună şi hepatita cronică activă tip B, nu s-a demonstrat că IgG fixat de hepatocite este important în producerea leziunilor celulare. Pe de altă parte, nu se poate exclude posibilitatea ca autoanticorpii fixaţi pe hepatocitele autologe sau pe cele de iepure, să fie îndreptaţi faţă de structuri diferite de antigenii membranali hepatici.

Se ştie că actinmiozina face parte din citoscheletul hepatocitelor, învelind în interior membrana celulară. Deci, a rămas posibilă eventualitatea unei adresabilităţi nespecifice hepatice a anticorpilor descrişi.

Dezvoltarea ulterioară a metodelor sensibile radioimunologice de dozare a anti-LSP a demonstrat prezenţa lor şi la bolnavii cu hepatită acută virală, hepatita cronică activă AgHBs-pozitivă şi negativă. Corelarea titrului anti-LSP cu indicii morfologici şi biochimici de activitate la bolnavii cu hepatită cronică autoimună au sugerat posibilitatea că aceşti anticorpi pot juca un rol patogen în hepatita cronică activă autoimună.

Intensitatea „piece meal necrosis"-ului se corelează direct cu titrul anticorpilor anti-LSP, atît în hepatita cronică AgHBs-pozitivă, cît şi în cea AgHBs-negativă. S-a postulat atunci că anti-LSP poate fi „calea finală comună" a leziunii hepatocelulare din hepatita cronică activă AgHBs-negativă şi — pozitivă, deşi ideea unui răspuns umoral faţă de antigene eliberate consecutiv necrozei hepatocelulare nu a putut fi exclusă (Dienstag, 1978).

Rezultatele divergente prezentate anterior pot fi date de faptul că anti-LSP nu sînt identici cu anti-LMAg, pe de altă parte se poate contesta specificitatea reală a LSP (Behrens, Paronetto, 1980). Nespecificitatea de specie a fost demonstrată, dar cea de organ, contestată, fiind demonstrate antigene comune membranele hepatice şi renale (Behrens şi colab., 1979). Aceste cercetări au incitat încercări de purificare a LSP-ului pentru obţinerea unui constituent cu antigenicitate specifică (Chisari, 1980). S-a demonstrat că, pe lîngă determinanţi antigenici nespecifici, există unul sau mai mulţi determinanţi specifici de specie şi organ, dar numai utilizarea anticorpilor monoclonali poate preciza identitatea lor moleculară. Pe de altă parte, perfecţionarea metodelor biochimice de delipidare a dus la obţinerea preparatelor de apo-LSP cu specificitate net superioară (Lebwohl şi colab., 1981).

Cercetări cu anticorpi monoclonali au demonstrat că LSP conţine cel puţin un epitop hepatospecific; cu anticorpii monoclonali faţă de epitopul LSP specific s-au obţinut efecte citotoxice *in vivo* şi *in vitro* la iepure (Meyer Zum Büschenfelde, 1987).

Prin imunofluorescenţă pe hepatocite de iepure s-a realizat fixarea anticorpilor serici de la bolnavi cu hepatită cronică activă autoimună care nu au reacţionat cu LSP. Anticorpii antimembranali hepatici au fost consideraţi ulterior mai specifici decît anti-LSP pentru hepatita cronică activă autoimună. Autoanticorpi din clasa IgG, îndreptaţi faţă de LMAg, s-au demonstrat prin teste sensibile imunoradiometrice, afirmîndu-se gradul redus de specificitate pentru hepatita cronică activă autoimună (Frazer şi colab., 1983).

Scanned with OKEN Scanner

În încercarea de a demonstra patogenicitatea anticorpilor antimembranali hepatici, este important de a determina dacă au capacitate funcțională specifică, cum este fixarea complementului sau cuplarea cu o celulă efectoare citotoxică, precum și specificitatea pentru bolile inflamatorii hepatice. Cercetările evidențiază însă prezența acestor anticorpi în variate forme clinico-evolutive de hepatită și chiar la un procent scăzut de persoane sănătoase.

În timp ce anti-LSP se corelează cu gradul de necroză „piece meal necrosis" periportală dar nu sînt specifici pentru hepatita cronică activă autoimună, anticorpii antimembranali au valoare diagnostică numai la titruri înalte, la care sensibilitatea testului atinge 70%, iar specificitatea 95%, fiind și ei cu titru proporțional gradului distrucțiilor hepatocelulare (MacKay și colab., 1984).

Wiedmann și colab. (1984) au utilizat ca celule țintă hepatocite de șobolan și șoarece, izolate după perfuzarea ficatului cu colagenază și proteina A stafilococică radiomarcată, ca marker pentru anticorpii antimembranali. Ei au constatat titrurile cele mai înalte la bolnavii cu hepatită cronică activă-autoimună dar și la 32% din bolnavii cu ciroză biliară primitivă și o minoritate de bolnavi cu hepatită cronică activă tip B.

Anticorpii antimembranali hepatici au fost cercetați la copii cu hepatită cronică activă-autoimună precum și în hepatita cronică activă tip B (Chauvel și colab., 1980; Wolfrom, Frommel, 1983). S-au folosit suspensii de hepatocite de la iepuri care s-au incubat cu serurile bolnavilor. În prima cercetare, anticorpii au fost pozitivi la toți bolnavii cu hepatită cronică activă dovedită histologic: 6 AgHBs-pozitive și 14 fără AgHBs dar cu alți autoanticorpi (antimușchi neted, antireticul endoplasmic și antinucleari). Autorii remarcă o diferență între cele două grupuri de hepatite cronice active: titru de 5 ori mai mare la bolnavii fără AgHBs față de cei care au în ser acest marker al virusului B. Pe de altă parte, nici o corelație nu s-a putut stabili între titrul anticorpilor antimembranali și titrul celorlalți anticorpi, concentrația gamaglobulinelor serice și gradul de agresivitate constatat histologic. Tratamentul imunosupresiv la copiii cu hepatită cronică AgHBs-negativă influențează titrul anticorpilor antimembranali numai după o perioadă lungă de timp, aproximativ 2 ani, persistînd mult timp după normalizarea bilanțului hepatic și dispariția în biopsiile de control a semnelor de necroză sau inflamație hepatică.

Autorii semnalează că lipsa de corelație dintre anticorpii antimembranali hepatici și intensitatea procesului hepatitic nu exclude intervenția acestor autoanticorpi care se poate realiza prin limfocite citotoxice mediate de anticorpi.

În cercetarea lui Wolfrom și Frommel (1983), efectuată la 43 copii cu hepatită cronică activă, se atrage atenția asupra importanței testării anticorpilor antimembranali în diagnosticul hepatitei cronice active-autoimune ca singur parametru specific de încadrare a hepatitei cronice AgHBs-negative, important pentru aplicarea terapiei imunodepresive. Se semnalează lipsa valorii predictive a acestor anticorpi în apariția fenomenelor de activitate și a recăderilor după întreruperea tratamentului cu cortizonice și/sau imunodepresoare. Titrul anticorpilor antimembranali scade lent și progresiv după 2 ani de tratament imunodepresiv, de la 1/250 la

Scanned with OKEN Scanner

1/20, mult mai tîrziu decît titrul autoanticorpilor fără specificitate de organ.

Dejica și colab. (1986) au evidențiat anticorpi serici cu fluorescență specifică la nivelul membranelor hepatocitare, utilizînd o tehnică deosebită de cele precedente. Pe secțiuni la criostat din ficat de șobolan, fixate în prealabil cu un amestec de formaldehidă, acid picric și acid acetic glacial, s-a aplicat ser de la bolnavi cu hepatită cronică activă, cu colagenoze și sănătoși. Prin imunofluorescență indirectă s-au constatat reacții pozitive la 86% din bolnavii cu hepatită cronică activă, în timp ce reacția a fost negativă la persoanele martor.

Cercetările noastre (Fărcaș, Dejica, 1987), efectuate la 15 copii cu hepatită cronică activă, AgHBs-pozitivă, folosind metoda amintită, au evidențiat anticorpi antimembranali la 80% din cazuri.

Așa cum se poate vedea din figura 22, fluorescența este specific membranală și a fost obținută cu seruri diluate la peste 1/50. Cum se vede în tabelul 19, anticorpii antimembranali sînt mai frecvenți la copii, decît la adulți, AgHBs-pozitivi.

Evidențierea anticorpilor numai pe substratul antigenic hepatomembranal fixat pe termen scurt pune în discuție două eventualități (Dejica și Porr, 1987): fixarea antigenelor de membrană prin tratarea prealabilă cu amestecul amintit face posibilă sechestrarea determinanților antigenici specifici în structura tisulară și implicit posibilitatea cuplării ulterioare cu anticorpii din serul bolnavilor; alterarea antigenității prin soluția folosită, face posibilă recunoașterea de către anticorpii circulanți a unor constituenți antigenici membranali modificați. Cu alte cuvinte, anticorpii antimembranali nu sînt evidențiați prin imunofluorescență pe secțiuni de ficat, fie datorită solubilizării constituentului lipoproteic cu spolierea consecutivă de la nivelul membranei, fie datorită existenței unor anticorpi față de constituenți antigenici membranali deosebiți de aceia din ficatul normal.

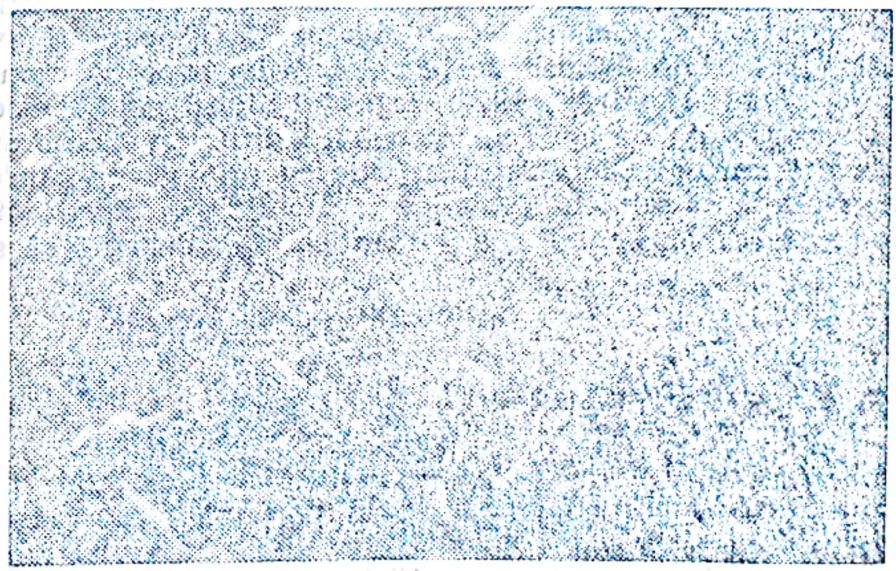


Fig. 22. Anticorpi antimembrană hepatocitară. Fluorescența poligonală membranală obținută cu ser de la copii cu hepatită cronică activă.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 19

Diagnostic	Nr. cazuri	Anticorpi			
		AMH	AMN	AN	AM
Hepatită cronică activă, copii	15	12 (80%)	7 (46%)	4 (26%)	3 (20%)
Hepatită cronică activă, adulți	21	14 (66%)	7 (33%)	6 (28%)	1 (5%)
Alte boli digestive, adulți, copii	24	—	—	—	—
Colagenoze	12	1 (9%)	2 (18%)	8 (72%)	1 (9%)

AMH=anticorpi antimembranali hepatici
AMN=anticorpi antimuşchi neted
AN=anticorpi antinucleari
AM=anticorpi antimitocondriali

Ideea existenței unei reactivități a anticorpilor antimembranali față de determinanți antigenici diferiți de cei ai ficatului normal a primit un suport substanțial prin cercetările lui Frazer și MacKay (1984). Acești autori au folosit ca substrat antigenic pentru evidențierea anticorpilor antimembranali hepatocite de maimuțe tratate cu diferite concentrații de glutaraldehidă. Capacitatea de fixare a anticorpilor din serul de la bolnavi cu hepatită cronică activă-autoimună a fost maximă față de hepatocitele prealabil incubate cu glutaraldehidă, în timp ce cu hepatocitele netratate, fixarea a fost realizată într-un procent redus.

Deși anti-LSP și anticorpii antimembranali pot fi implicați în mecanismele de instalare a leziunilor hepatice, sînt necesare precizări ulterioare asupra constituenților antigenici hepatici implicați în apariția autoanticorpilor. Totuși, un număr de observații sugerează că anticorpii antimembranali exprimați pe hepatocite pot contribui semnificativ la persistența hepatitei cronice active-autoimune: IgG poate fi evidențiat pe hepatocite izolate din biopsii de la bolnavii cu hepatită cronică activă-autoimună (Mieli și colab., 1979), aspectul fluorescenței este linear, sugerînd o reacție față de antigeni distribuiți difuz pe membrana celulară. Pe de altă parte, în infiltratul hepatic cu celule mononucleare domină limfocitele B și celulele T „helper" (Montano și colab., 1983), sugerînd producția locală, hepatică, a autoanticorpilor capabili să se fixeze de suprafața hepatocitelor.

VIII.5.2. *ALȚI AUTOANTICORPI*

Gajdúsek a evidențiat, în 1957, prezența anticorpilor fixatori de complement în serul bolnavilor cu hepatopatii diverse, folosind ca substrat antigenic extract de ficat uman normal. Deși cele mai multe din cercetările ulterioare au demonstrat nespecificitatea de organ și de specie a autoanticorpilor tisulari în hepatită și ciroză, ei au fost utilizați pentru stimularea izolării unor antigene specifice hepatice.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 20

Incidența autoanticorpilor în hepatita cronică activă la adulți (Triger și Wright, 1979) și copii (Fărcaș)

Autoanticorpi	Frecvență %	
	Adulți	Copii
Antinucleari	20—50	40—70
Anti-ADN	30—60	—
Anti-mușchi neted	20—60	50—80
Antibiliocanaliculari	20—40	—
Antimitocondriali	10—25	20
Antimembranali hepatici	40	80

Anticorpii antinucleari

Sînt prezenți într-un procent de 50 pînă la 80% din copii cu hepatită cronică activă (Georgmăneanu, 1983). Popescu și colab. (1977) citează o serie de autori care prezintă frecvența variată a anticorpilor antinucleari în hepatita cronică activă, de la 33% (Vischer) pînă la 78% (Doniach). Titrurile de 1 : 10 sînt acceptate de cei mai mulți autori ca lipsite de importanță, în timp ce titruri peste 1/80 sînt considerate semnificative. Anticorpii din clasa IgG se asociază mai frecvent cu procesele patologice. În tabelul 20 este ilustrată variabilitatea procentuală a diverșilor autoanticorpi, sintetizată de Triger și Wright (1979) la adulți, comparați, cu datele obținute de autori la copii (Fărcaș și colab., 1976, 1986).

Pentru utilizare clinică se apelează la tehnica imunofluorescenței indirecte pe secțiuni, la criostat, din ficat de șobolan. Serul bolnavilor cu hepatită cronică activă realizează fluorescența de tip omogen a nucleilor hepatocitelor așa cum se observă în fig. 23.

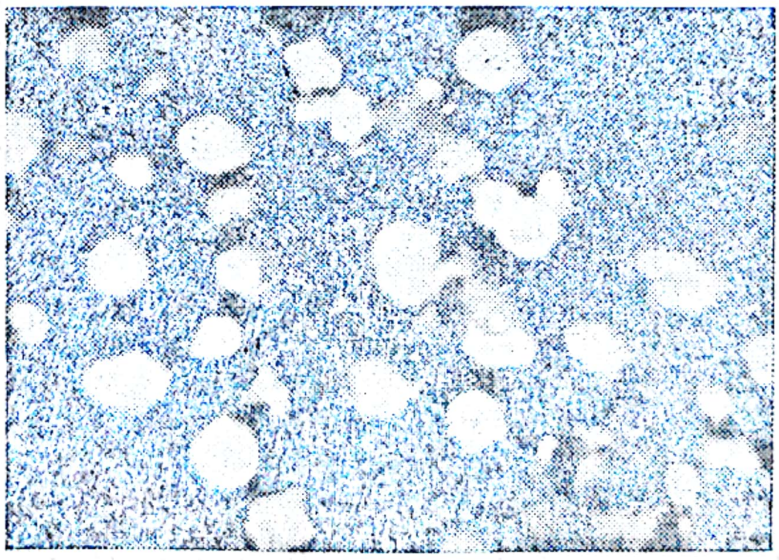


Fig. 23. Anticorpi antinucleari. Fluorescența omogenă a nucleilor din ficat de șobolan.

Scanned with OKEN Scanner

Anticorpii anti — ADN dublu catenar (nativ) au fost consideraţi în momentul descrierii lor ca specifici pentru lupus eritematos sistemic. În 1975, Davis şi Read au semnalat anticorpii anti-ADN la 15 din 36 bolnavi cu hepatită cronică activă. Ei sînt deopotrivă prezenţi, în varianta autoimună şi în cea activă de tip B, precum şi la un număr de bolnavi cu hepatită acută (Jain şi colab., 1976).

Anticorpii antimuşchi neted

Au fost descrişi la bolnavii cu hepatită cronică activă, frecvenţa lor atingînd, în unele statistici, 60%. Lidman şi colab. (1976) au demonstrat că aceşti anticorpi sînt produşi faţă de actina situată la nivelul învelişului intern al membranei hepatocitare. Cele mai mari titruri au fost găsite în hepatita cronică activă autoimună, ele făcînd parte din clasa IgG şi, cînd sînt depistate, au valoare diagnostică.

În fig. 24 se constată fluorescenţa stratului muscular al stomacului de şobolan, folosit ca substrat antigenic, pe care s-a aplicat ser de la bolnav cu hepatită cronică activă.

Anticorpii antimitocondriali

Au valoare diagnostică în ciroza biliară primitivă, cu o pozitivitate de 85%, faţă de hepatita cronică activă unde se ridică la un procent în jur de 20%.

În fig. 25 se constată fluorescenţa tubilor renali distali de şobolan, folosiţi ca substrat antigenic bogat în mitocondrii.

Anticorpii antimicrosomali

Au fost evidenţiaţi de Rizzetto şi colab. (1973), îndeosebi în serurile bolnavilor tineri cu hepatită cronică activă-autoimună, cu semne de activitate a bolii şi absenţa altor autoanticorpi. S-a demonstrat că anti-

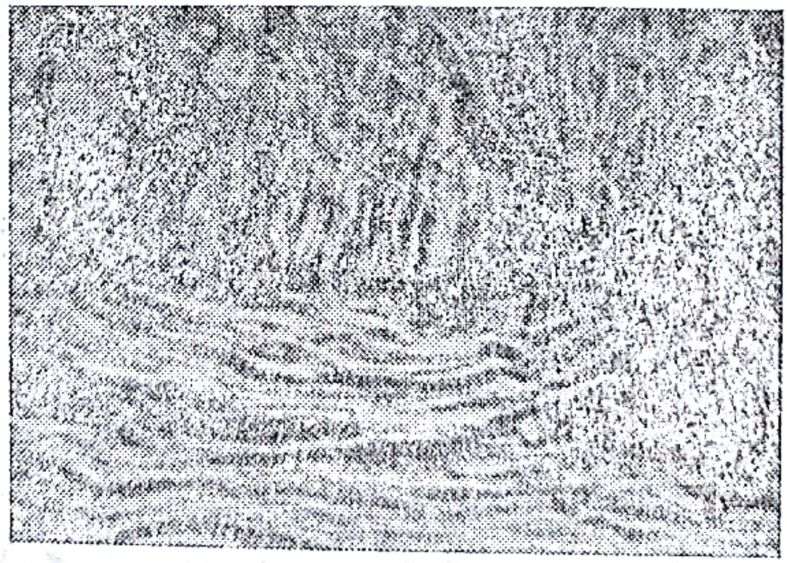


Fig. 24. Anticorpi antimuşchi neted. Fluorescenţa fibrelor longitudinale la confluenţa cu cele transversale din stratul muscular al ficatului de şobolan.

Scanned with OKEN Scanner

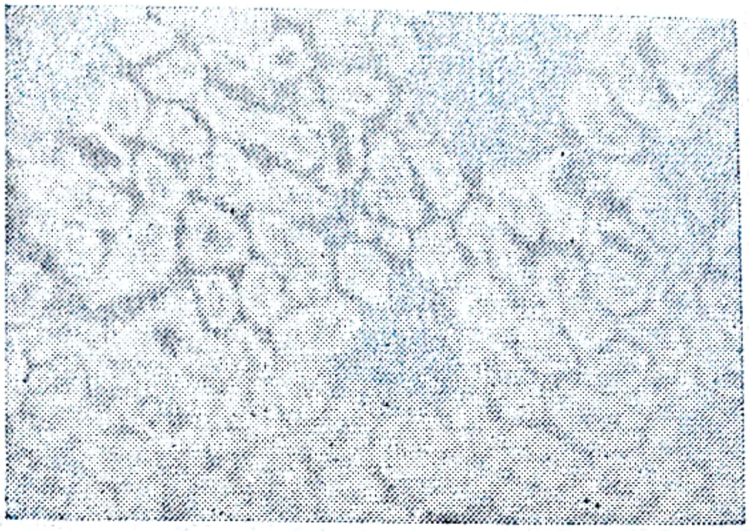


Fig. 25. Anticorpi antimitocondriali. Fluorescența tubilor renali distali din rinichi de șobolan.

corpii antimicrosomali hepatici reacționează și cu membrana microsomilor renali, motiv pentru care antigenul este etichetat LKM („liver kidney microsome"). Prin tehnici rafinate de „immunoblotting", acest antigen s-a identificat ca o bandă proteică de 50—57.000 daltoni (Alvarez și colab., 1985). Anticorpii LKM, asociați cu hepatita cronică autoimună idiopatică au fost denumiți anticorpi LKM_1 și sînt diferiți de cei LKM_2, care sînt asociați hepatitei induse de medicamente (droguri derivați de acid tienilic). LKM_3 este un termen folosit pentru a caracteriza anticorpii direcționați împotriva citoplasmei hepatocitelor umane la pacienți cu hepatită cronică delta.

În aceste cazuri lipsesc ceilalți anticorpi descriși în hepatita cronică autoimună (Manns și colab., 1990).

După existența autoanticorpilor, grupul lui Meyer Zum Büschenfelde (1987) clasifică hepatita cronică activă-autoimună în 4 subgrupe:

Hepatita cronică activă-autoimună clasică (lupoidă) are ca markeri celulele lupice dar mai ales anticorpi antinucleari. De zece ani se știe că acești bolnavi au și anticorpi antimembranali hepatici. La bolnavii încadrați în acest grup s-a demonstrat prezența fenotipului B8—DR3 al HLA la 80%.

Hepatita cronică activă-autoimună cu anticorpi antimicrosomali este un grup relativ mic, preponderent la tineri.

Inițial, anticorpii față de LKM s-au evidențiat prin imunofluorescență, mai ales pe epiteliul tubular proximal (fracțiunea P3), fără să poată fi corelați cu o formă evolutivă specială. Ulterior, prin teste radioimunologice s-a dovedit specificitatea de boală a anti-LKM (Manns și colab., 1984). Toți ceilalți autoanticorpi descriși în hepatita cronică activă-autoimună lipsesc.

Hepatita cronică activă autoimună cu autoanticorpi antiantigen hepatic solubil (SLA). Este vorba de un nou sistem de autoanticorpi evidențiați față de o structură proteică solubilă din citoplasma hepatocitelor (Manns și colab., 1987). După hepatita cronică activă autoimună clasică, acesta este al doilea grup ca frecvență. Lipsesc anticorpii antinucleari și antimicro-

Scanned with OKEN Scanner

somali. Preponderența sexului feminin, evoluția progresivă, hipergamaglobulinemia extremă sînt comune cu forma „lupoidă". Anticorpii anti-SLA se evidențiază radioimunologic sau imunoenzimatic, dar nu prin imunofluorescență.

Hepatita cronică activă autoimună cu anticorpi antimușchi neted. Nu este cert dacă bolnavii cu autoanticorpi față de actina F a mușchiului neted reprezintă un subgrup special de hepatită cronică autoimună. Rezultatele lui Odievre și colab. (1983) la copii cu hepatită cronică activă autoimună, unde apar titruri mari ale acestor anticorpi, pledează pentru o categorie aparte. Prezența de anticorpi antimușchi neted în hepatopatii induse viral poate crea dificultăți diagnostice, cu precizarea că în acestea din urmă titrul este de obicei mic.

Tabelul 21

Heterogenitatea hepatitei cronice active AgHBs negative (Manns și colab., 1987)

Anticorpi	AAN	AAMH	AAMic	SLA	AAMN	AAMit
HCA autoimună (lupoidă)	+*	+*	—	—	+	—
HCA cu AAMic	—	—	+*	—	—	—
HCA cu SLA	—	+/—	—	+*	+/—	+/—
HCA cu AAMN	—	+/—	—	+*	—	—
HCA NANB	—	—	—	—	—	—
Ciroză biliară primitivă	—	—	—	—	—	+*

HCA — hepatită cronică activă
AAN — anticorpi antinucleari
AAMH — anticorpi antimembranali hepatici
AAMic — anticorpi antimicrosomali (hepatici și renali)
SLA — anticorpi antiproteină solubilă citoplasmatică hepatică
AAMN — anticorpi antimușchi neted
AAMit — anticorpi antimitocondriali
* — anticorpi cu valoare diagnostică

VIII.5.3. *Factori imuni celulari*

Leziunea caracteristică în hepatita cronică activă autoimună este „periportal piece meal necrosis" cu infiltrat de celule mononucleare în jurul hepatocitelor și în contact cu ele. Prezența acestor celule în ariile de leziune tisulară au sugerat cu ani în urmă prezența unor mecanisme imune mediate celular.

Testele de migrare leucocitară au fost folosite pentru prima dată în evaluarea imunității celulare din hepatita cronică activă autoimună, dar rezultatele au incitat la elaborarea unor teste mai directe. Astfel, s-a ajuns la reacții imune celulare față de LSP, utilizînd teste de inhibiție a migrării leucocitelor (Miller și colab., 1973) și transformare blastică (Ortona

Scanned with OKEN Scanner

și colab., 1979). Deși au fost prezente modificări imunitare celulare la o mare proporție din hepatita cronică activă autoimună, ele au fost semnalate și la bolnavi cu ciroză biliară primitivă, precum și hepatite acute și cronice AgHBs-pozitive. Este de semnalat faptul că modificările imune celulare s-au corelat cu activitatea bolii și au diminuat prin tratamentul imunosupresiv.

Celule mononucleare din sîngele periferic au fost studiate cu ajutorul anticorpilor monoclonali, constatîndu-se o creștere a raportului OKT4/OKT8, îndeosebi pe seama unui număr mai mare al celulelor OKT4 (Alexander și colab., 1983). Alți cercetători (Barnaba și colab., 1983) descriu un grup de bolnavi la care creșterea raportului amintit se realizează pe seama reducerii celulelor OKT8. Diferențele semnalate par să se explice prin heterogenitatea populației studiate, influențelor terapeutice etc. Astfel, tratamentul cu derivați cortizonici ameliorează boala și ajustează la valori aproape normale raportul OKT4/OKT8.

Carella și colab. (1982) consideră că determinarea subseturilor limfocitare cu ajutorul anticorpilor monoclonali poate constitui un mijloc de diferențiere dintre hepatita cronică autoimună și cea de tip B fără AgHBs. La aceștia din urmă, numărul scăzut de OKT8 este constant.

În tabelul 16 sînt redate cîteva cercetări care semnalează constanța creșterii raportului OKT4/OKT8 în hepatita cronică activă autoimună.

Cercetările lui Thestrup-Peterson și colab. (1976) au semnalat că celulele mononucleare circulante de la bolnavii cu hepatită cronică activă autoimună sînt sensibilizate față de LSP.

Studii mai recente sînt îndreptate îndeosebi asupra activității celulelor mononucleare circulante, atenția deosebită fiind îndreptată spre limfocitele T supresoare care ar avea un efect imunoregulator (Paronetto, 1986). Testele care au investigat activarea de către limfocitele T a limfocitelor B au demonstrat o funcție supresoare net scăzută, îndeosebi la bolnavii cu semne de activitate inflamatorie (Nouri-Aria și colab. 1982).

În tabelul 17 se remarcă frecvența deficitului funcțional al celulelor T supresoare ca răspuns la stimularea cu Concanavalin A sau prin alte teste de evaluare a răspunsului supresor al limfocitelor T. Deficitul funcției supresoare de la bolnavii cu hepatită cronică activă autoimună contrastează cu activitatea normală de la bolnavii cu hepatită cronică persistentă tip B și ciroza inactivă (Nouri-Aria și colab., 1982). Lobo-Yeo și colab., (1987) au adus recent dovezi asupra unui deficit al funcției limfocitelor T supresoare, prin stimularea cu antigen specific, la copiii cu hepatită cronică activă autoimună.

Deși s-a sugerat că activitatea diminuată a celulelor supresoare poate fi secundară inflamației hepatice, aceasta pare improbabilă atîta timp cît modificările au fost găsite și la rudeniile sănătoase de gradul I al bolnavilor cu hepatită cronică activă autoimună.

Activitatea supresoare deficitară a fost constatată atît în hepatita cronică activă autoimună cît și în hepatita cronică activă tip B, dar studii recente relevă o diferență majoră între cele două entități (Vento și colab., 1984). Astfel, tratamentul *in vitro* cu prednisolon, în doze mici, al celulelor mononucleare din sîngele periferic corectează deficitul celular supresor în varianta autoimună dar nu are nici o influență în hepatita cronică postvirală.

Scanned with OKEN Scanner

Constatarea corelației inverse a funcției celulare supresoare cu activitatea inflamatorie sugerează că defectul poate fi important în determinarea intensității leziunii, dar aceasta nu reprezintă rolul patogenetic primar al limfocitelor T supresoare în hepatita cronică activă autoimună.

Vento și colab., 1984 au elaborat un test de evaluare a funcției specific antigenice a limfocitelor T supresoare: testul indirect al factorului de inhibiție a migrării limfocitelor T. 80% din bolnavii cu hepatita cronică activă autoimună au generat factorul de inhibiție a migrării limfocitelor T în prezența LSP, comparativ cu 5% din bolnavii cu hepatită cronică activă tip B și nici unul din persoanele de control. Dovada unui răspuns specific antigenic a fost adusă prin absența eliberării factorului respectiv în prezența LSP la bolnavii cu tiroidită imună și cînd hepatocitele au fost cultivate cu limfocite T de la subiecți normali. Rezultatele amintite demonstrează că în hepatita cronică activă autoimună există un deficit al controlului răspunsului imun față de LSP și că sensibilizarea limfocitelor T față de LSP nu este o consecință a leziunii hepatice sau a procesului autoimun instalat, deoarece nu apare la bolnavii cu hepatită cronică postvirală sau tiroidită autoimună.

Citotoxicitatea celulelor mononucleare față de hepatocitele autologe a fost semnalată frecvent (Stefanini și colab., 1983). Adăugarea LSP la mediul de cultură blochează reacția în toate cazurile, sugerînd că antigenul țintă este LSP.

Citotoxicitatea imunologică poate fi exercitată de limfocite T, limfocite K, celule NK și monocite.

Limfocitele citotoxice, subpopulație a limfocitelor T, sînt responsabile de liza directă față de celulele țintă prin prezența antigenului fixat pe hepatocit. Mecanismele de citotoxicitate directă a acestor limfocite au fost demonstrate îndeosebi în hepatitele virale B acute și cronice.

Celulele NK, adesea dificil de deosebit de populația precedentă, sînt responsabile de citotoxicitatea zisă „naturală" sau „nespecifică", care este modulată de un număr de factori, printre care interferonul. Prin studiile reactivității celulelor mononucleare față de o linie celulară standard K625 s-a semnalat o activitate scăzută a celulelor NK în hepatita cronică activă autoimună (Nonomura și colab., 1984).

Celulele sistemului fagocitelor mononucleare (monocite macrofage) sînt susceptibile de a exercita citotoxicitate printr-un mecanism apropiat de cel exercitat de limfocitele K și celulele NK. Cercetări de ultramicroscopie au demonstrat un număr mare de fagocite mononucleare în contact direct cu hepatocitele lezate, sugerînd efectul patogen al mononuclearelor (Bernuau și colab., 1982).

Limfocitele K, populație heterogenă, identificabilă prin coexistența unui număr oarecare de markeri de suprafață cum sînt receptorii pentru fragmentul Fc al IgG și fracțiunea C3 a complementului, sînt responsabile de citotoxicitatea mediană prin anticorpi.

Cercetările lui Stefanini și colab. (1982) au demonstrat pentru prima dată existența citotoxicității limfocitelor de la subiecți normali față de hepatocitele de iepure, după o prealabilă incubare a unora din acestea cu ser de la bolnavi cu hepatită cronică activă autoimună. Constatările evocă interpoziția naticorpilor specifici din serul bolnavilor între celulele țintă (hepatocite) și limfocitele normale (desigur limfocitele cu receptori

Scanned with OKEN Scanner

Fc membranali, limfocite K). Cercetările aduc argumente atît pentru implicarea limfocitelor cît și a antigenelor specifice hepatice.

În figura 26 se constată efectul citotoxic al limfocitelor normale față de hepatocitele pretratate cu ser normal sau de la bolnavi cu hepatită cronică activă autoimună, precum și efectul de inhibare a citotoxicității prin absorbția cu LSP a serului bolnavilor.

Cercetările din ultimii ani confirmă implicarea limfocitotoxicității mediate prin anti-LSP ca mecanism patogenetic esențial în hepatita cronică activă autoimună (Mieli-Vergani și colab., 1979 și Eggink și colab., 1982).

Corelația dintre titrul anti-LSP și „peace meal necrosis" subliniază în plus rolul deosebit al reacțiilor imune mediate de anticorpii specifici și în această variantă de hepatită cronică activá.

În fine, prezența IgG pe suprafața hepatocitelor izolate subliniază că mecanismul de citotoxicitate celulară indusă de anticorpi este localizat la nivelul celulelor hepatice (Paronetto, 1986).

Infiltratul celulelor din porțiunea centrală a spațiului port este compus îndeosebi din limfocite OKT4, în timp ce OKT8 sînt mai abundente la periferie și în ariile de „peace meal necrosis" (Eggink și colab., 1982).

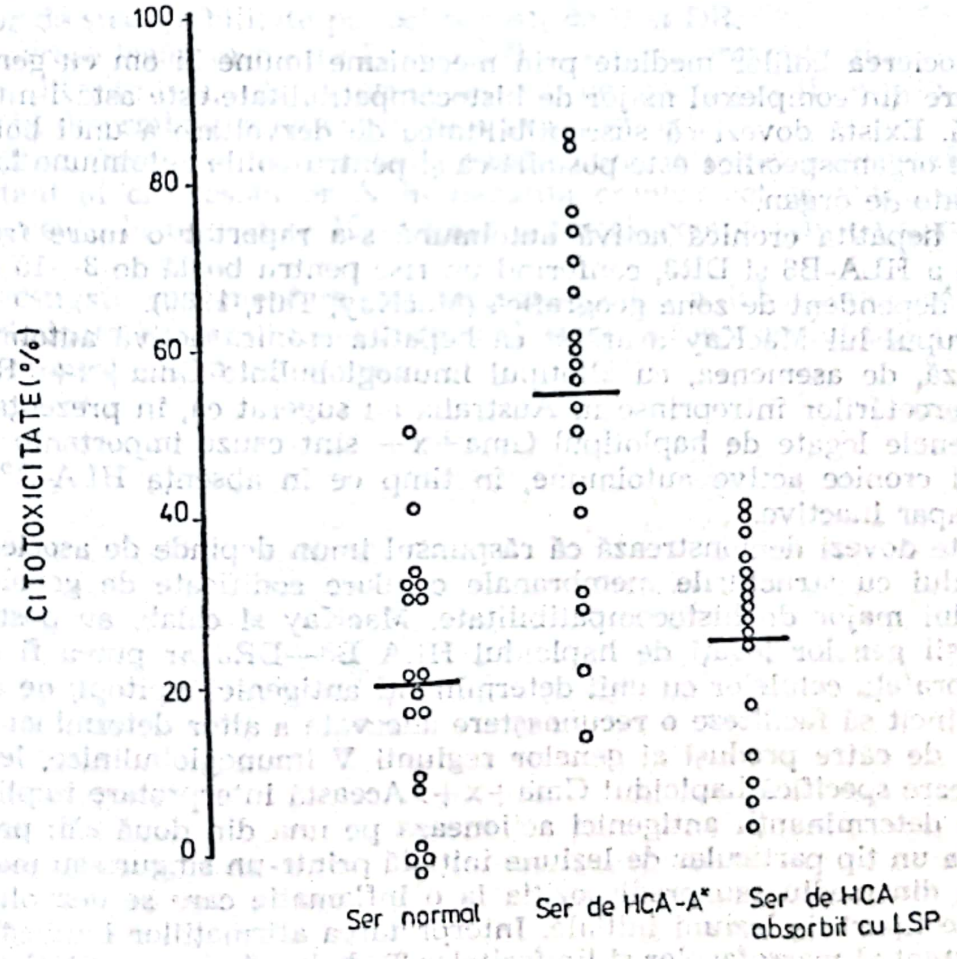


Fig. 26. Citotoxicitatea limfocitelor normale față de hepatocite preincubate cu ser de la bolnav cu HCA-A (Vento și colab. 1984). HCA-A=hepatită cronică activă autoimună.

Scanned with OKEN Scanner

Numărul mare de limfocite OKT4 sugerează că mecanismele de hipersensibilitate tardivă sînt implicate în realizarea leziunilor din spaţiul port.

Participarea limfocitelor K la inducerea leziunilor hepatice va putea fi argumentată atunci cînd se vor pune la punct tehnici de evidenţiere specifică a acestora în infiltratul inflamator şi, eventual, contactul direct cu hepatocitele. Etalarea limfocitelor T de la locul inflamaţiei, clonarea şi expansiunea *in vitro* constituie noi etape de studiu în dobîndirea cunoştinţelor mai precise, privitoare la funcţia acestei subpopulaţii de celule şi specificitatea lor antigenică (Meyer Zum Büschenfelde, 1987). Pentru aprecierea activităţii citotoxice a clonelor limfocitare izolate este necesară folosirea hepatocitelor autologe ca celulă ţintă. Deoarece sînt necesare 4—5 săptămîni pentru ca clonele de limfocite obţinute bioptic să ajungă la un număr adecvat pentru studii de citotoxicitate, *in vitro* ar fi necesară repetarea biopsiei pentru obţinerea hepatocitelor proaspete. Rebiopsierea implică însă impactul cu etica medicală.

VIII.5.4. *FACTORI IMUNOGENETICI ÎN HEPATITA CRONICĂ ACTIVĂ AUTOIMUNĂ*

Asocierea bolilor mediate prin mecanisme imune la om cu genele reglatoare din complexul major de histocompatibilitate este astăzi mult dezbătută. Există dovezi că susceptibilitatea de dezvoltare a unei boli autoimune organospecifice este posibilă ca şi pentru bolile autoimune fără specificitate de organ.

În hepatita cronică activă autoimună s-a raportat o mare frecvenţă (80%) a HLA-B8 şi DR3, conferind un risc pentru boală de 3—15 ori mai mare, dependent de zona geografică (MacKay, Tait, 1980).

Grupul lui MacKay a arătat că hepatita cronică activă autoimună se asociază, de asemenea, cu allotipul imunoglobulinic Gma+x+. Rezultatele cercetărilor întreprinse în Australia au sugerat că, în prezenţa HLA-B8, genele legate de haplotipul Gma+x+ sînt cauze importante ale hepatitei cronice active autoimune, în timp ce în absenţa HLA-B8 aceste gene apar inactive.

Alte dovezi demonstrează că răspunsul imun depinde de asocierea antigenului cu structurile membranale celulare codificate de genele complexului major de histocompatibilitate. MacKay şi colab. au postulat că produşii genelor legaţi de haploidul HLA B8—DR3 ar putea fi asociaţi pe suprafaţa celulelor cu unii determinanţi antigenici (epitopi) de aşa manieră încît să faciliteze o recunoaştere adecvată a altor determinanţi antigenici de către produşi ai genelor regiunii V imunoglobulinice, legaţi de gene care specifică haploidul Gma+x+. Această interpretare implică faptul că determinanţii antigenici acţionează pe una din două căi: predispoziţia la un tip particular de leziune iniţială printr-un singur sau mai mulţi agenţi din mediu sau predispoziţia la o inflamaţie care se dezvoltă după variate tipuri de leziuni iniţiale. Interpretarea afirmaţiilor implică un rol important al macrofagelor şi limfocitelor T „helper", două entităţi celulare aproape ignorate încă în studiile imunologice din hepatita cronică activă autoimună.

Scanned with OKEN Scanner

Există cercetări care privesc relația între limfocitele T supresoare și antigenele de histocompatibilitate. Astfel, s-a semnalat o asociere între funcția celulelor T supresoare activate cu Concanavalin-A și HLA-B9, DR3, atît la bolnavii cu hepatită cronică activă autoimună cît și la rudeniile de gradul I sănătoase (Vento și colab., 1984). Este o dovadă directă care susține concepția că fenotipul B8, DR3 crește susceptibilitatea la boala autoimună printr-un defect generalizat de imunoreglare, dar nu poate explica organospecificitatea. Nici un studiu nu a fost efectuat pentru corelarea funcției limfocitelor supresoare (activate cu Concanavalin A) cu alotipurile imunoglobulinice. De asemenea, nu există nici un studiu asupra corelației funcției supresoare specific antigenice cu fenotipurile HLA și alotipurile fenotipice.

Apariția hepatitei cronice active autoimune la subiecți fără HLA-B8, DR3 sau Gma+x+ sugerează că există un alt subtip de boală cauzat de interacțiunea factorilor genetici și de mediu sau că alelele de susceptibilitate sînt în dezechilibru parțial de legare cu HLA-B8 și Gma+x+.

Deoarece HLA-B8 se asociază și cu alte boli autoimune organospecifice și fără specificitate de organ, cu boala coeliakă și boli neautoimune, sînt necesare studii suplimentare pentru a explica specificitatea fiecărei boli în ceea ce privește efectele de interacțiune a factorilor de mediu și genelor de susceptibilitate pe loci diferiți de B și DR.

Deoarece legătura dintre HLA-B8 și hiperimunoreactivitate este implicată în diferite boli, alți factori genetici și de mediu pot fi de valoare deosebită în determinarea autoimunității organospecifice.

În fine, frecvența mare a bolilor autoimune la femei, sugerează un rol important al cromosomilor X în hepatita cronică activă autoimună atît de frecventă la fete între 10—20 ani și femei, comparativ cu sexul masculin.

Investigații suplimentare sînt necesare pentru a determina dacă nu pot fi incriminate unele infuențe hormonale asupra răspunsului imun din hepatita cronică activă autoimună.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL IX

TRATAMENTUL HEPATITELOR CRONICE LA COPIL

În ultimii ani s-au adus contribuții importante cu privire la etiopatogeneza hepatitei cronice cu variatele ei forme etiologice și clinico-evolutive. Experiența cîștigată în acest domeniu, completată cu îmbunătățirea mijloacelor de nuanțare a diagnosticului, sînt în flagrantă discrepanță cu posibilitățile terapeutice reale de ameliorare evidentă a procesului inflamator evolutiv spre ciroză.

Capacitatea funcțională și regenerativă a hepatocitului sînt bine cunoscute, atît din experimentul pe animal cît și în clinica adultului. De asemenea, s-au adus numeroase contribuții la cunoașterea factorilor răspunzători de regenerarea hepatică și medicația care o potențează.

De la tratamentul care vizează regenerarea hepatică prin folosirea așanumitelor medicamente hepatoprotectoare pînă la terapia care implică limitarea procesului inflamator autoîntreținut imunologic (cu sau fără existența virusului integrat în genomul gazdei), se etalează o gamă largă de mijloace terapeutice mai mult sau mai puțin probate ca eficiență.

În fine, contribuțiile moderne ale terapiei antivirale deschid perspective optimiste pentru tratamentul hepatitei cronice consecutive infecției cu virus B și NANB atît prin medicația curativă cît și prin posibilitățile de profilaxie a hepatitei cronice, care se adresează cauzei majore: infecția acută și portajul cronic.

Pe lîngă măsurile terapeutice cu caracter patogenetic, interesînd agentul cauzal și răspunsul imun aberant al gazdei, își păstrează valabilitatea și importanța indicațiile terapeutice cu caracter general, răspunzătoare de agravarea hepatitei cronice (efort fizic, erori alimentare, medicație hepatotoxică ș.a.m.d.).

IX.1. *MĂSURI CU CARACTER GENERAL*

Mult timp s-a prescris *repausul* cît mai prelungit posibil la bolnavii cu hepatită cronică activă, cunoscîndu-se ameliorarea semnificativă a debitului sanguin hepatic în clinostatism cu 50% (Buligescu, 1978).

S-a apreciat că bolnavii cu nivele serice ale transaminazelor peste 50 u/l trebuie să reducă activitatea fizică suplimentară (gimnastică, alergări, antrenament, jocuri cu mingea), (Müting și colab., 1984). S-au efec-

tuat unele încercări de standardizare a efortului capabil să perturbe testele funcționale hepatice (îndeosebi hepatocitoliză) prin ergometrie pe bicicletă și proba mersului. Așa cum se vede în fig. 27, efortul de mers 6 km timp de o oră crește semnificativ transaminazele la 24 de ore. Sorbitoldehidrogenaza și glutamatdehidrogenaza, enzime specifice hepatice, se comportă asemănător. O mențiune specială trebuie făcută privitor la nivelul acestor transaminaze, dinaintea efortului dozat.

Astfel, la bolnavul din fig. 27, cercetările efectuate după un an, cînd valorile enzimelor au fost aproape de normal, efortul fizic amintit nu a mai produs creșterea nivelului seric al acestora. Cu alte cuvinte, efortul fizic restrictiv se aplică numai la bolnavii cu hepatită cronică activă, cu nivele semnificativ crescute ale enzimelor de hepatocitoliză.

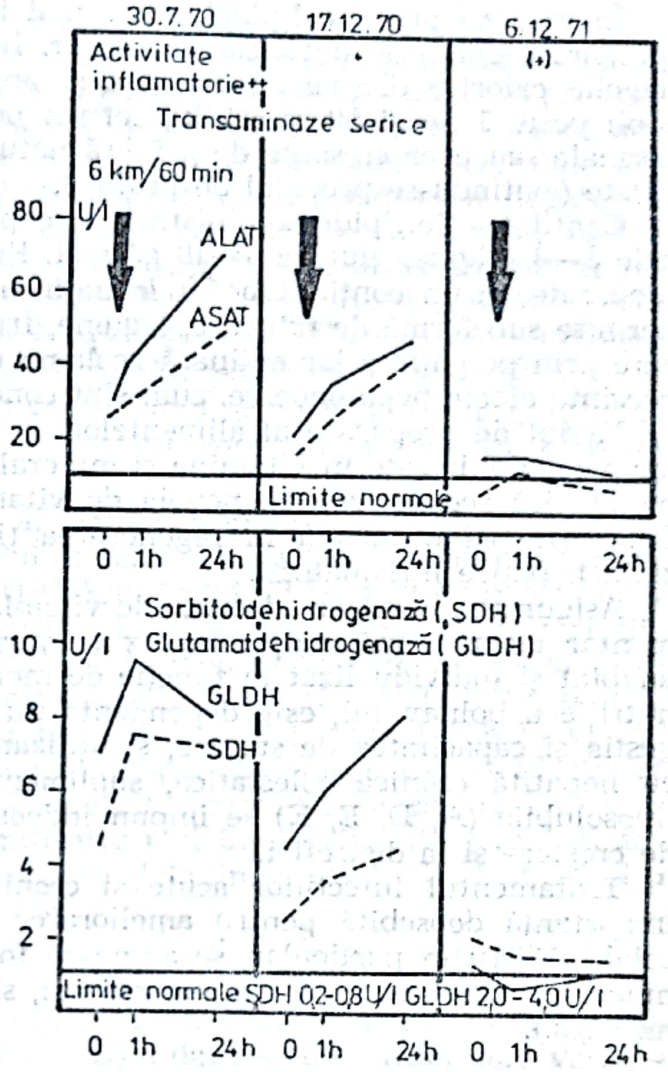


Fig. 27. Efectul efortului fizic (6 km într-o oră) asupra enzimelor serice în hepatita cronică activă (Müting și colab., 1984).

În hepatita cronică activă cu semne histologice și funcțional-biochimice de intensă activitate inflamatorie și hepatocitolitică se impune repausul de tip „sanatorial", cu ideea de a facilita stabilizarea fenomenelor de activitate. Expunerile prelungite la soare, băile fierbinți, hidroterapia activă sînt contraindicate la acești bolnavi. În ceea ce privește hepatitele cronice persistente se recomandă, timp de 1—2 ani, 8—12 ore de repaus la pat, din care 1—2 ore după masa de prînz, scutire de activități suplimentare (Popescu și colab., 1976).

Regimul alimentar a fost mult timp supraapreciat în lanțul de măsuri terapeutice din hepatita cronică activă. Înainte s-a prescris așa-numita „dietă hepatică" prin transpunerea la hepatita cronică activă a restricțiilor alimentare din hepatita acută: reducerea grăsimilor cu suplimentarea proteinelor și hidraților de carbon.

Întrucît 30—50% din bolnavii cu hepatită cronică activă tratați cu corticosteroizi dezvoltă o scădere a toleranței la glucoză, suplimentările de hidrați de carbon, îndeosebi zaharuri și miere, nu sînt indicate.

Scanned with OKEN Scanner

În ceea ce privește lipidele, este mai important modul de prezentare (preparare culinară) decît cantitatea lor. În acest sens, în concordanță cu nevoile calorice dictate de creștere și activitate (100 calorii/kg corp la copii peste 1 an și 50 calorii/kg corp/zi peste 10 ani), se indică cantități normale sau ușor crescute de grăsimi naturale, de origine vegetală, nesaturate (evitîndu-se procesul de prăjire).

Cantitatea de lipide administrate la copii va fi de 2—3 g/kg/zi, proteinele 3—4 g/kg/zi, glucide 8—10 g/kg/zi. Proteinele preferate sînt cele din preparate cu un conținut bogat în aminoacizi esențiali, iar glucidele sînt permise sub formă de făinoase, legume, fructe. Trebuie evitate alimentele care prin pregătirea lor culinară reclamă un efort digestiv mai mare sau prezintă efecte hepatonocive, cum sînt condimentele.

Modul de preparare al alimentelor va ține seama de nevoia produselor naturale, bogate în vitamine și minerale, pentru un ficat cu capacitate metabolică redusă. Astfel, nevoia de vitamine (îndeosebi B_6, B_{12} și acid folic), pentru utilizarea în regenerarea tisulară, este crescută după leziuni hepatice inflamatorii.

Asigurarea nevoilor adecvate de vitamine și minerale cu un regim alimentar cît mai rațional, complex și variat, normocaloric și echilibrat, adaptat și individualizat în funcție de momentul evolutiv și de starea de nutriție a bolnavului, este dependentă nu numai de ingestia ci și de digestia și capacitatea de stocare, și utilizare a acestora. Astfel, la bolnavi cu hepatită cronică colestatică, suplimentările parenterale de vitamine liposolubile (A, D, E, K) se impun îndeosebi la copiii în plină perioadă de creștere și la distrofici.

Tratamentul infecțiilor acute și cronice este considerat ca avînd o importanță deosebită pentru ameliorarea hepatitelor cronice (Müting și colab., 1984); în particular, se asanează focarele de infecție cronică (granuloamele dentare, amigdalitele cronice, sinuzita, infecțiile biliare și urinare ș.a.).

IX.2. *TRATAMENTUL ETIOPATOGENETIC*

Una din cele mai dezbătute probleme la ora actuală în întreaga lume este tratamentul optim al hepatitei cronice active. Există numeroase dispute, opinii contrare, privitoare la eficacitatea sau ineficacitatea tratamentului patogenetic cu corticosteroizi și imunodepresoare.

Poziția nouă pe care o ocupă terapia antivirală în hepatita cronică prin virus B, lasă să se întrevadă perspectiva unui tratament etiologic, dar succesul nu este împărtășit în totalitate, existînd rezerve și chiar opoziții.

O a treia variantă terapeutică care vizează răspunsul imun al gazdei, recurge la utilizarea medicației imunostimulante, care a fost inițial primită cu entuziasm, dar rezultatele trebuie privite cu discernămînt.

IX.2.1. TRATAMENTUL ANTIINFLAMATOR-IMUNODEPRESIV

Mortalitatea hepatitei cronice active era apreciată la 50% din bolnavii netratați în decurs de 5 ani de la diagnostic (Wright și Millward-Sadler, 1979).

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul hepatitei cronice active trebuie să vizeze procesul inflamator și modificările imunologice răspunzătoare de permanentizarea leziunilor. În urmă cu 30 de ani, Last (cit. de Wright, 1979) a publicat primele rezultate ale tratamentului cu ACTH și cortizon în hepatita cronică activă, iar în 1960, Page și Good a comunicat rezultatele favorabile ale terapiei cu steroizi în hepatita cronică cu infiltrat plasmocitar hepatic la copii. Ulterior, au apărut și alte studii privitoare la corticoterapie în hepatita cronică activă dintre care unele apreciau că acest tratament nu prelungește viața bolnavilor, cum sînt concluziile lui Read și colab. (1963) în ciroza „juvenilă" activă. De-a lungul anilor s-au acumulat numeroase argumente în favoarea acestei terapii (Buligescu și Spanache, 1986).

Studiile randomizate prospective, folosind grupuri de control, au adus argumente peremptorii asupra eficacității corticosteroizilor în hepatita cronică activă.

În 1969, „Grupul de Studiu al Bolilor Hepatice de la Copenhaga" a publicat rezultatele tratamentului îndelungat cu prednison în hepatita cronică și ciroză. Cook și colab. (1971) au tratat 22 bolnavi cu prednisolon (15 mg/zi) comparativ cu 27 hepatite cronice active, cu manifestări clinice și funcționale hepatice apropiate. Cea mai eclatantă diferență între cele două grupuri a fost aceea privitoare la frecvența mortalității, semnificativ mai redusă la grupul supus corticoterapiei: numai 3 bolnavi din cei 22 tratați au dezvoltat insuficiență hepatică comparativ cu 13 din 27 bolnavi ai grupului de control. Pe de altă parte, starea generală a celor tratați cu prednison a fost semnificativ mai bună, nivelul albuminei serice mult mai ridicat, bilirubinemia și globulinele totale din ser avînd o mai mare tendință spre normalizare.

Într-un studiu efectuat la Clinica Mayo de Soloway si colab. (1972), s-a administrat prednison (20 mg/zi) sau prednison și azathioprină (10 mg, respectiv 50 mg/zi) la 73 bolnavi cu hepatită cronică activă. Administrarea singulară a azathioprinei (100 mg/zi) a dat rezultate inferioare variantelor terapeutice anterior amintite. Prednisonul combinat sau nu cu azathioprină a ameliorat semnificativ supraviețuirea, procesul inflamator hepatic, starea clinică și testele funcțional-biochimice.

Murray-Lyon și colab. (1973) au confirmat superioritatea prednisonului față de azathioprină la doze de 15—20 mg zilnic.

Summerskill și colab. (1975) au propus administrarea prednisonului în zile alternante, pentru evitarea efectelor secundare observate la bolnavii tratați zilnic. Această schemă terapeutică nu a fost însă atît de eficientă în ceea ce privește atenuarea modificărilor histologice ca și tratamentul zilnic cu prednison (10 mg/zi) și azathioprină (50 mg/zi). Constatarea s-a făcut și la noi în țară de Buligescu și Spanache (1986).

Cel mai eficient tratament de întreținere pare să fie asocierea prednisonului sau prednisolonului 10 mg/zi, cu azathioprină 50 mg/zi (Wright și colab., 1977).

Tratamentul cu corticosteroizi s-a dovedit eficient îndeosebi la bolnavii cu forme histologice mai severe de hepatită cronică activă cum sînt hepatita „subacută" cu necroză multilobulară și ciroza activă la care frecvența decesului a fost semnificativ redusă prin tratament (Baggenstoss și colab.,

Scanned with OKEN Scanner

1972). Spre deosebire de aceştia, bolnavii cu leziuni morfologice mai puţin avansate, cu sau fără „bridging necrosis", trataţi cu prednison, nu s-au deosebit de grupul placebo. De aici s-a emis ideea că nu toate hepatitele cronice active necesită tratament antiinflamator şi imunosupresiv, la unii bolnavi ridicîndu-se problema raportului risc/beneficiu.

În 1978, Czaja şi Summerskill au introdus schema terapeutică considerată ulterior clasică, cu corticoizi şi imunodepresoare concomitent. Prednisolonul se administrează 30 mg/zi timp de 2 săptămîni, apoi 15 mg/zi alte 2 săptămîni, după care se ajunge la doza de întreţinere de 10 mg/zi. Azathioprină se administrează invariabil 50 mg/zi.

Pe o statistică mare publicată în Clinica Mayo (Czaja şi colab. 1980), rezultatele tratamentului efectuat după schema amintită la bolnavii cu hepatită cronică activă sînt următoarele:

Eşec imediat la 20% din cazuri, ceea ce a făcut să augmenteze posologia imunodepresorului. Eşecul precoce nu a fost mai frecvent la bolnavi cu hepatită cronică activă prin virus B;

Remisie la 80% din cazuri, obţinută în medie după 2 ani;

În cele 6 luni care au urmat sistării tratamentului a apărut o recădere precoce la 50% din bolnavi. Această reşută necesită reluarea tratamentului după schema iniţială, cu şansa de a obţine remisiune la încă 50% din bolnavi;

În 50% din cazuri, tratamentul a fost urmat de remisie prelungită (peste 6 luni).

Atunci cînd se poate determina AgHBe şi anti-HBe, cortizonul poate fi administrat numai la bolnavii fără AgHBe (Hervieu şi Pascal, 1982). Buligescu şi Spanache (1986) contraindică derivaţii cortizonici doar în hepatitele cronice AgHBe pozitive şi cele suprainfectate cu virusul delta, celelalte forme beneficiind semnificativ de acest tratament.

Efectele secundare ale tratamentului îndelungat cu corticoizi şi imunodepresoare sînt redutabile (diabet, hipertensiune arterială, tulburări psihice, osteoporoză). Se semnalează cel puţin un efect secundar în 80% din cazuri după 2 ani de tratament. Efectele secundare ale azathioprinei (hepatotoxicitate, rash cutanat, leucopenie, trombocitopenie) se diferenţiază greu de manifestările proprii hepatitei.

Există opinii diferite cu privire la cele 4 elemente de bază ale tratamentului hepatitei cronice active.

1. Statisticile sînt în consens cu privire la oportunitatea tratamentului imunodepresiv în hepatita cronică activă cu o durată a evoluţiei de cel puţin 6 luni, nivel de 5—10 ori mai mare al ASAT, concomitent cu dublarea gamaglobulinelor. Bolnavii cu hepatita cronică activă mai puţin severă pot fi luaţi în considerare pentru tratamentul cu corticosteroizi folosind doze mici, implicit realizînd un beneficiu superior riscului.

Autorii care nu indică tratamentul antiinflamator-imunodepresiv în hepatita cronică activă cu AgHBs se bazează pe considerentul că la aceşti bolnavi simptomele tind să se remită spontan, în 1—2 ani, iar efectul prednisonului asupra evoluţiei naturale a bolii nu este încă precis cunoscut.

În privinţa oportunităţii şi eficacităţii tratamentului antiinflamator-imunosupresiv în hepatita cronică activă postvirală există date care me-

Scanned with OKEN Scanner

rită să fie aprofundate, deoarece unii semnalează efecte favorabile, iar alții efecte negative. S-a constatat că răspunsul favorabil (clinic, biochimic și histologic) este semnificativ mai redus în hepatita cronică activă (Williams și Eddleston, 1979). Remisia clinică și biochimică este de două ori mai frecventă în hepatita cronică activă — AgHBs negativă, față de hepatita cronică activă — AgHBs pozitivă, iar remisia histologică de peste cinci ori mai frecventă. Terapia imunodepresoare poate crește concentrația AgHBs și întîrzia seroconversia AgHBe spre anti-HBe, favorizînd proliferarea virusului B (Scullard și colab., 1979).

Pentru unii autori (Perillo, 1981; Schalm și colab., 1976), corticoterapia întîrzie remisiunea și reduce procentul de supraviețuire al bolnavilor cu AgHBs, comparativ cu grupul de bolnavi netratați. Atunci cînd se poate determina AgHBe și anti-HBe, cortizonul poate fi administrat, numai la bolnavii fără AgHBe (Hervieu și Pascal, 1982). Buligescu și Spanache (1986) contraindică derivații cortizonici doar în hepatitele cronice AgHBe pozitive și cele suprainfectate cu virusul delta, celelalte forme beneficiind semnificativ de acest tratament.

Este controversată terapia bolnavilor asimptomatici, la care nivelul transaminazelor este ușor sau moderat peste valorile normale, iar biopsia evidențiază hepatită cronică activă cu sau fără „bridging necrosis". După unii, este utilă administrarea prednisonului, după alții, aceasta este ghidată de severitatea leziunilor histologice. Deoarece efectul benefic major al corticoterapiei este cel antiinflamator, pare logic a se asuma ideea unei terapii salutare, iar asocierea cu azathioprină adesea abolește „piece meal necrosis" și poate preveni dezvoltarea cirozei.

2. Privitor la a 2-a și a 3-a problemă, a alegerii medicației și dozei, se apreciază că prednisonul este de preferat, în doze de menținere de 20 mg/zi, cu care se obține remisie histologică la peste 80% din bolnavi în decurs de 3 ani, dar cu prețul unor efecte secundare.

Rezultatele tratamentului antiinflamator-imunodepresiv la 128 bolnavi cu hepatită cronică activă severă sînt ilustrate în tabelul următor:

Tabelul 22

Efectele tratamentului cu prednison și/sau azathioprină în hepatita cronică activă severă (Schalm, 1977)

Tratament	Nr. bolnavi	Remisie histologică	Ineficiență	Efecte secundare
Prednison*	34	23**	6**	15**
Prednison+azathioprină***	34	23**	5**	5
Prednison în doze alternante^{y}	31	15	7**	6
Grup martor	29	9	15	6
Azathioprină^{yy}	13	5	6	5
Placebo	16	4	9	1

* — 20 mg/zi
** — p mai mic 0,05, statistic semnificativ față de grupul martor
*** — 10 mg prednison și 50 cg azathioprină
y — 10—15 mg/zi din două în două zile
yy — 100 mg/zi.

Scanned with OKEN Scanner

Se remarcă superioritatea asocierii prednison + azathioprină (10+ +50 mg/zi), atît în ce privește remisia histologică cu ameliorarea clinică, cît și frecvența scăzută a efectelor secundare. In cazul ineficienței s-a propus creșterea dozei la 60 mg prednison sau 30 mg prednison + 150 mg azathioprină.

Deși s-a propus utilizarea prednisolonului în loc de prednison, cel din urmă poate fi mai bine utilizat, de organism, deoarece conversia în metabolitul activ (prednisolon) este adecvată (Schalm, 1977).

Popescu și colab. (1976) prezintă mai multe scheme terapeutice pentru folosirea cortizonului la copii:

Scheme utilizînd doze mici și moderate, în generali 0,5 mg deltacortizon/kilocorp/zi (la copil între 5 și 15 mg/zi). Durata curei fiind pînă la 1—4 luni sau ani de zile (Hecht):

— Schema Soloway: prima săptămînă deltacortizon 60 mg/zi; a doua săptămînă: 40 mg/zi; a treia și a patra săptămînă: 20 mg/zi (indicația este recomandată copiilor mari și adulților);

— Școala de la Copenhaga recomandă doze de 20 mg/zi, mai mici decît cele utilizate în schema anterioară;

— Scherlock recomandă doze de 15 mg deltacortizon/zi.

Schema lui D. Alagille de 2 mg de Prednison/kilocorp/zi, timp de 3 luni, urmată de aceeași doză administrativă la 2 zile, minimum 2 ani și cel mai frecvent 3—5 ani.

În ceea ce privește terapia imunodepresivă, Popescu și colab. (1976) utilizează două scheme: doze relativ mari de 1,4—3,0 mg/kilocorp/zi; asocierea la debut a unei doze mici de cortizon (10—15 mg/zi, timp de 4 săptămîni, scăzînd treptat pînă la 5 mg/zi, cînd activitatea transaminazelor a revenit la normal). Odată cu ameliorarea aspectului histologic (1/2—1 an) se întrerupe prednisonul iar doza de azathioprină se se reduce la 1,0—2,0 mg/kilocorp/ zi. Asocierea este favorabilă, observîndu-se o ameliorare netă în decurs de minimum 3 ani.

Georgăneanu (1983) indică asocierea de la început a azathioprinei cu prednisonul la bolnavii care nu tolerează aceste două medicamente administrate în doze mari. Astfel încît recomandă prednison 20—60 mg/zi și azathioprină 1—2 mg/kg/zi. După obținerea efectului doza se scade la prednison în jur de 0,75—1,5 mg/kg/zi. Durata terapiei este de cel puțin 2 ani, după care este abandonat mai întîi cortizonul, iar în cazul în care nu survine nici o recidivă, după încă 6 luni se sistează și terapia cu azathioprină.

Din experiența noastră în formele intens agresive de hepatită cronică cu profil imun exprimat, am asociat de la început azathioprină 1—2 mg/kg corp cu prednison (2 mg/kg corp/zi), nedepășind 60 mg/zi. După normalizarea transaminazelor și ameliorarea testelor inflamatorii nespecifice s-au scăzut săptămînal cîte 5 mg cortizon pînă la o doză minimă necesară menținerii semnelor clinice și biologice în limite normale. Această terapie asociată continuă pînă la normalizarea tuturor parametrilor biologici, imuni și a tabloului histologic care poate dura între 1—3 ani.

În formele cu hepatită cronică agresivă, moderată, am obținut rezultate bune cu terapia singulară cortizonică (2 mg/kg corp pe zi, nedepășind 60 mg zi), cu aceeași scădere treptată și menținerea unei doze minime

Scanned with OKEN Scanner

pînă la realizarea unui profil biologic, imunologic și histologic (rar efectuat la copil) normal. În ultimul timp am observat același răspuns bun la administrarea unei doze de cortizon de 1 mg/kg corp/zi, în terapia singulară, cu menținerea ulterioară a unei doze minime de 5—10 mg/zi pînă la obținerea unui profil imun normal (1—2 ani). În general, la copii, se observă absența unei scheme terapeutice fixe, unice, posologia și durata terapiei fiind foarte variată și individuală de la caz la caz.

Efectele secundare majore ale azathioprinei sînt în special hematologice (leucopenie, trombocitopenie), iar ale prednisonului în special osoase. Ele se întîlnesc la 17% din bolnavii supuși tratamentului combinat sau cu doze alternante de prednison, apar îndeosebi la copil, dar numai după terapii îndelungate (ani).

Referitor la a 4-a problemă pe care o ridică tratamentul antiinflamator imunodepresiv în hepatita cronică activă — durata tratamentului — părerile sînt unanime că administrarea prednisonului și/sau azathiopinei trebuie făcută timp îndelungat. Așa cum am arătat, mulți practicieni reduc treptat doza de prednison cînd bolnavul devine asimptomatic și testele funcțional biochimice hepatice se normalizează.

Se consideră actualmente (Hervieu și Pascal, 1982) că administrarea discontinuă, adică cu pauze de cîteva săptămîni după 3—6 luni de tratament, este însoțită de frecvente recăderi. Pentru acest considerent, administrarea continuă timp îndelungat a terapiei, cu doze fixe, descrescînde sau ondulate, ajustate pentru menținerea unui nivel normal al transaminazelor serice, este adoptată de majoritatea autorilor. Administrarea este oprită după ani de tratament sau cînd reducerea dozei este tolerată fără reapariția testelor biochimice alterate.

Conceptul „remisiei" histologice ca punct terminal al tratamentului antiinflamator-imunodepresiv, nu s-a dovedit superior celui comun folosit al „remisiei biochimice", fapt semnalat și de noi, avînd în vedere dificultatea efectuării biopsiei hepatice la copil. Merită să fie semnalată cercetarea lui Czaja și Wolf (1981), care au făcut corelații ale transaminazei glutamico-oxalacetice, gamaglobulinelor — pe de o parte — și aspectul histologic pe de altă parte. Nivelul transaminazei are valoare predictivă mai mare a modificărilor histologice, decît nivelul gamaglobulinelor. Subliniem și importanța profilului imun în continuarea sau sistarea terapiei imunodepresoare.

Deoarece remisia prelungită a fost observată la bolnavi tratați cu doze moderate și continue, timp de 1—3 ani, se acceptă acum această schemă terapeutică în situația eficienței dovedite pentru doză și a neapariției efectelor secundare în timp.

La 20% din bolnavii supuși tratamentului imunodepresiv ineficient clinic și biochimic se poate obține remisie lentă prin mărirea dozelor de steroizi (Williams și Eddleston, 1979). Efectele secundare majore ale corticoterapiei sînt inevitabile. La acest grup, precum și acela al bolnavilor cu reacții adverse la dozele standard s-a pus în discuție utilizarea altei medicații imunodepresive asociate sau nu cu prednison.

Încercările de tratament cu *ciclofosfamidă* au eșuat atît în privința ameliorării clinico-biochimice cît și în ceea ce privește frecvența mare a efectelor secundare și a toxicității hepatice.

Scanned with OKEN Scanner

Stern și colab. (1977) au efectuat tratament de întreținere al hepatitei cronice active cu *D-penicilamină* la bolnavii care au fost inițial supuși regimului standard de prednison și azathiopină. Deși deosebirile nu sînt semnificative, comparativ cu corticoterapia de întreținere, la unele cazuri individuale D-penicilamina este eficientă în menținerea remisiunii. Pe lîngă efectul chelator al cuprului, D-penicilamina fixează grupările sulfhidrilice, interferează cu sinteza colagenului și are unele efecte imunostimulatoare (Georgăneanu, 1983; Buligescu și Spanache, 1986).

Buligescu și Spanache (1986) semnalează, de asemenea, efectul favorabil antiinflamator al *hidroxiclorochinei* la 22 din 25 bolnavi cu hepatită cronică activă.

IX.2.2. TRATAMENTUL ANTIVIRAL

Tratamentul hepatitei cronice active consecutivă infecției cu virus B nu este atît de satisfăcător ca acela al altor tipuri de hepatită cronică activă. Rezultatele terapiei sînt puternic influențate de istoria naturală a bolii. Astfel, bolnavul poate avea virusul B în replicare sau virionii circulanți sînt reduși sau absenți. Pentru aceste motive, elaborarea adecvată a unui tratament în hepatita cronică activă postvirală necesită, pe lîngă evidențierea AgHBs, investigarea replicării virale. Cele mai utilizate sînt determinarea AgHBe și/sau anti-HBe.

Desigur, astăzi este posibilă prin tehnici de hibridare moleculară, evidențierea ADN-VHB în serul bolnavilor cu hepatită cronică activă tip B. Alături de AgHBe, ADN-VHB este un marker fidel al replicării active al virusului B. Urmează o fază de antigenemie cronică HBs fără replicare virală, dar cu apariția anti-HBe în ser.

În timpul perioadei cu AgHBe, bolnavul este foarte infecțios și cu progresiune rapidă a procesului inflamator hepatic (Sherlock și Thomas, 1985). Clearance-ul spontan al AgHBe se constată anual la 5—15% din bolnavi (Hoffnagle și colab., 1981). Agenții antivirali sînt utilizați pentru a accelera acest proces de conversie de la stadiul infecțios la cel neinfecțios. Fără îndoială că tratamentul unui bolnav cu AgHBe și ADN-VHB diferă de acela al unui bolnav cu anti-HBe și absența ADN-VHB (Sherlock și Thomas, 1985).

Reducerea sau sistarea necrozei inflamatorii a hepatocitelor poate fi realizată prin terapie antivirală, realizîndu-se dispariția din ser a AgHBe și ADN-VHB. Tratamentul aplicat precoce, înainte ca celulele să conțină VHB-ADN integrat, duce adesea la eradicarea completă a virusului.

Hepatita cronică activă postvirală cu AgHBe pozitivă se tratează cu adenin-arabinozid (vidarabin) și derivații săi, interferoni și aciclogua-nidină (acyclovir).

Vidarabin este un nucleozid purinic sintetic cu larg spectru față de virusurile ADN. Administrarea vidarabinei realizează o inhibiție permanentă a activității ADN-polimerazei VHB, cu dispariția AgHBe și scăderea concentrației AgHBs și a transaminazelor serice (Bassendine și colab. 1981).

Scanned with OKEN Scanner

Vidarabina are toxicitate redusă, dar utilizarea ei este limitată datorită insolubilității și necesității perfuziei intravenoase continue. Fosfatul de vidarabină obținut mai recent poate fi administrat și intramuscular. Administrarea acestuia timp de 9—14 zile inhibă tranzitor replicarea virală, în timp ce dozele mai mici, administrate 3—5 săptămîni, duc la dispariția activității serice a ADN-polimerazei, ADN-VHB și AgHBe, apariția unor titruri detectabile de anti-HBe și scăderea concentrației AgHBs (Weller și colab., 1982).

Recent, Weller și colab. (1985) au administrat fosfat de vidarabin obținînd inhibiția ADN-VHB la 15 bolnavi, dar numai la 6, dispariția acestuia, cu apariția tranzitorie a nivelelor ridicate ale transaminazelor la unii bolnavi.

Schema terapeutică cea mai adecvată pare să fie administrarea intramusculară a două doze zilnice de 10 mg/kg corp de vidarabin-fosfat timp de 3 zile, după care 4 săptămîni se administrează zilnic 5 mg/kg corp (Thomas și Scully, 1985). Această doză poate cauza trombocitopenie moderată, dar cel mai serios efect secundar este un sindrom mialgic cu contractura musculaturii gambei, constant după 4 săptămîni.

Interferonii pot exercita o acțiune benefică în infecția cu VHB prin inhibiția sintezei proteinelor virale și acțiune imunostimulatoare.

Deficitul de interferon poate predispune la starea de purtător cronic al infecției cu VHB (Ikeda și colab., 1985). În consecință, se realizează un deficit al lizei hepatocitelor infectate de către limfocitele T și scăderea producției de interleukină 2 (Nouri-Aria și colab., 1985). Interferonii pot corecta atît deficitul său din organismul bolnavului cît și insuficienta producție a intrerleukinei 2.

Pentru tratamentul infecției cronice cu VHB s-a folosit la început interferon leucocitar, dar mai recent își găsește utilizarea alfa-2 interferonul, preparat din Escherichia coli prin recombinare genetică a ADN.

Administrarea zilnică intramusculară a interferonului alfa-1, produs prin stimularea unei linii celulare limfoblastoide umane cu virus Sendai, inhibă replicarea VHB (Thomas și Scully, 1985).

Interferonul limfoblastoid injectat intramuscular de 3 ori pe săptămînă, timp de 3 luni, în doză de 3 milioane U/zi împiedică replicarea virală. Creșterea transaminazelor în timpul tratamentului este atribuită lizei hepatocitelor infectate.

Procentul bolnavilor tratați eficient cu interferon limfoblastoid este apropiat de acela obținut cu interferon preparat prin recombinare genetică: 61% respectiv 58% din adulții bolnavi devin AgHBe negativi, în decurs de un an (Sherlock și Thomas, 1985).

Tolentino și colab. au semnalat răspunsul modest al limfocitelor copiilor cu HCA la administrarea interferonului. Interferonul beta, fibroblastic, a fost folosit, de asemenea, în HCA și la purtători cu AgHBs. Administrarea dozelor alternante a dus la dispariția AgHBc hepatic și ADN-polimerazei. S-a postulat că, pe lîngă efectul antiviral, interferonul beta ar acționa prin stimularea sistemului imun, deoarece numărul limfocitelor T periferice determinate prin tehnici de rozetare a crescut, în timp ce factorul de inhibiție a rozetării a dispărut.

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul combinat cu adenin-arabinozid și interferoni, concomitent sau secvențial, a fost propus de unii autori pentru obținerea unor rezultate superioare cu doze mai reduse decît în cursul monoterapiei. Nu s-au constatat însă efecte superioare ale tratamentului asociat.

Acycloguanidina (acyclovir) fosforilată inhibă ADN-polimeraza virală, prin administrare intravenoasă, 10—15 mg/kg corp din 7 în 8 ore, timp de 5—7 zile (Weller și colab., 1982). S-a semnalat inhibiția tranzitorie a ADN-polimerazei la toți bolnavii tratați cu acyclovir, spre deosebire de inhibiția permanentă la 15 din 35 tratați cu adenin-arabinozid. Efectele secundare ale tratamentului cu acyclovir sînt neînsemnate și combinația cu alți agenți antivirali poate fi utilă. Astfel, Schalm și colab. (1985) semnalează că acyclovirul crește efectul antiviral al interferonului în hepatita cronică activă tip B.

Corticoterapia, așa cum am semnalat, stimulează replicarea virală la bolnavii cu AgHBe. Sistarea tratamentului cu prednison este însoțită de un fenomen „rebound" imunostimulator, cu dispariția temporală a AgHBe (Weller și colab., 1982). Administrarea medicației antivirale imediat după întreruperea corticoterapiei s-a dovedit mai eficientă, obținîndu-se clearance-ul AgHBe la 73% din bolnavii cu hepatită cronică activă tip B tratați cu vidarabin după prednisolon (Perrillo și colab., 1985).

Aprecierea rezultatelor terapiei antivirale este dificil de interpretat, deoarece numărul bolnavilor tratați este redus, în multe cazuri lipsesc loturile de control, iar schema terapeutică diferă în privința dozei, duratei și tipului agentului antiviral.

Se pare că cel mai important factor răspunzător de eficiența terapeutică în hepatita cronică postvirală este acela al momentului cînd a fost contractată infecția. Bolnavii infectați în perioada neonatală sau prima copilărie pot realiza mai repede integrarea ADN-ului viral și tratamentul să fie inoperant. Aceasta explică de ce populația orientală și sud-europeană care are frecvent infecția maximă în copilărie și tinerețe, răspunde slab la tratamentul antiviral, în timp ce nord-europenii care fac infecție cu VHB la o vîrstă mai tîrzie și sînt tratați mai precoce, furnizează rezultate mai bune (Thomas și Scully, 1985).

Un alt factor răspunzător de slaba eficiență a terapiei antivirale este deficitul imunității mediate celular.

Există variante terapeutice de asociere medicamentoasă care cuplează efectul antiinflamator al derivaților cortizonici cu acțiunea antivirală a interferonului sau vidarabinei. Seroconversia cea mai prelungită se obține prin asocierea vidarabinei cu prednison, în timp ce asocierea cu interferon nu realizează dispariția AgHBs decît în 26,7% din bolnavi (Takino și colab., 1986).

Reesink și colab. (1983) au obținut efecte favorabile în seroconversia AgHBe/anti-HBe prin administrarea inițială de vidarabină urmată de plasmafereză, concomitent cu vaccin anti-VHB.

Hepatita cronică activă cu anti-HBe este o variantă evolutivă mai avansată în timp decît hepatita cu AgHBe. Deși simptomele sînt mai șterse, măsurile terapeutice trebuie aplicate în afară de bolnavii vîrstnici, cei cu diabet și bolnavii care evoluează de mai mulți ani cu hepatopatie stabilizată. Acești bolnavi sînt controlați clinic și biochimic, eventual bioptic,

Scanned with OKEN Scanner

pentru surprinderea unei eventuale evolutivități. Unii bolnavi, deși posedă anti-HBe, au teste serice pozitive pentru ADN-VHB, iar dacă au manifestări clinice devin susceptibili pentru terapia antivirală (Chu și colab., 1985). Bolnavii fără ADN-VHB, cu simptome și aspect bioptic de HCA, se tratează cu prednisolon (Sherlock și Thomas, 1985). Se începe cu 30 mg pe zi timp de o săptămînă, după care se reduce treptat doza la 10—15 mg/zi, timp de 3 luni; dacă nu se obține nici o ameliorare clinică și biochimică, se întrerupe corticoterapia.

Dacă se semnalează o ameliorare, tratamentul se continuă pînă la 2 ani. Acest tratament se adresează, de obicei, hepatitei cronice active rapid progresivă și/sau dacă altă terapie s-a dovedit ineficientă (Conn și colab., 1982).

Hepatita cronică activă cu virus delta are o evoluție rapid progresivă. Există doar cîteva cercetări de terapie antivirală în această variantă de hepatită cronică activă. Farci și colab. (1985) au tratat 5 bolnavi cu interferon limfoblastoid (10 megaunități/m^2 de 3 ori pe săptămînă, timp de 3 luni), pe care i-au urmărit timp de un an. La 3 din aceștia, ARN-delta a dispărut din ser, iar la ceilalți doi s-a înregistrat o scădere pronunțată a concentrației serice. Modificările transaminazelor serice au evoluat paralel cu cele ale virusului delta.

IX.2.3. TRATAMENTUL IMUNOSTIMULANT

Cronicitatea hepatitei B poate fi consecința unui clearance deficitar al agentului infecțios, reacțiile imune celulare față de antigenii virali și ai gazdei fiind decisivi pentru evoluția hepatitei acute virale, spre vindecare, cronicitate sau stare de purtător.

Ipoteza este susținută de observațiile clinice care au semnalat predominanța cronicizării și a antigenemiei HBs la bolnavii cu deficit imun celular (Sodomann și colab., 1979). Acesta din urmă poate fi determinat genetic (sindrom Down) sau cîștigat în cadrul unor boli limfoproliferative, sarcoidoză, sau indus toxic prin glucocorticoizi sau imunodepresoare. La bolnavii cu hepatită cronică activă de tip B se poate verifica acest deficit *in vivo*, prin reactivitatea cutanată scăzută la diferiți antigeni, iar *in vitro*, prin reducerea sau chiar absența răspunsului limfocitar la antigenii virusului hepatitei B.

S-a preconizat că imunostimularea poate influența eliminarea AgHBs și prin aceasta să amelioreze sau chiar să vindece hepatita cronică (Sodomann și colab., 1979). Totuși, imunostimularea prin imunizare activă cu antigenii virali inactivați nu este posibilă și aplicarea preparatelor de gamaglobulină din seruri cu titru înalt de anti-HBs (eficientă în profilaxie) exercită influențe nefavorabile asupra sistemului imun umoral, prin stimularea formării complexelor imune care duc astfel la leziuni tisulare. Pe de altă parte, există două posibilități practicabile pentru activarea sistemului imun celular, fie printr-un tratament adjuvant nespecific, cu BCG sau corynebacterium Parvum, fie printr-o imunoterapie adoptivă, folosind limfocite sensibilizate sau factor de transfer.

Scanned with OKEN Scanner

Factorul de transfer este un constituent solubil, dializabil și neantigenic cu structură nucleotid-peptidică, extras pentru prima oară din leucocite de către Lawrence. Deși mecanismul de acțiune nu este pe deplin elucidat, se acceptă unanim că factorul de transfer stimulează imunitatea prin transferul și ameliorarea reacțiilor imune celulare față de bacterii, virusuri etc., probabil prin inducerea sintezei interferonului.

Cercetările inițiale ale lui Shulman și colab. (1974) au semnalat remisia clinică concomitent cu scăderea titrului seric al AgHBc la unii bolnavi cu hepatită cronică activă tratați cu factorul de transfer. Investigațiile ulterioare nu au dat rezultate satisfăcătoare. Nici factorul de transfer „specific", preparat din leucocite de convalescent după hepatita acută virală B, nu a influențat semnificativ evoluția hepatitei cronice active, deși a ameliorat funcția limfocitelor T *in vitro* (Sodomann și colab., 1979). Se consideră că administrarea dozelor mai mari și pe o durată prelungită ar putea influența și funcția *in vivo* a limfocitelor T.

Levamisolul a fost administrat la bolnavii cu hepatită cronică activă AgHBs pozitivă de Chadwick și colab. (1980). Ei au obținut normalizarea limfocitelor T periferice și inducerea unei imunități mediate celular față de AgHBs, dar modificările au fost tranzitorii fără eradicarea infecției virale, probabil datorate tratamentului de scurtă durată.

Levamisolul, incubat în mediul de cultură cu limfocite T de la bolnavi cu hepatită cronică activă, induce o creștere semnificativă a formării rozetelor E active și a numărului total de limfocite T (Pozsonyi și colab., 1981).

Fattowich și colab. (1982) au administrat levamisol la 8 copii cu hepatită cronică activă, avînd AgHBs și AgHBe pozitivă de peste 6 luni. Doza a fost de 2,5 mg/kg corp/zi, 2 zile pe săptămînă, timp de 6—18 luni. La 6 copii, transaminazele s-au normalizat, cu seroconversia AgHBe în anti-HBe, dispariția ADN-polimerazei din ser și AgHBc din ficat. Biopsia hepatică repetată după tratament a relevat regresia modificărilor inflamatorii hepatitice. Două aspecte distincte ale răspunsului al tratamentului cu Levamisol au fost notate de grupul italian amintit: bolnavii cu nivelele mai ridicate ale transaminazelor și expresie mai redusă a AgHBc în ficat au realizat mai rapid normalizarea transaminazelor și seroconversia AgHBe, în timp ce bolnavii cu hepatită mai puțin activă și pozitivitate mai difuză a AgHBc în biopsii au necesitat un tratament mai îndelungat pentru a obține aceste efecte.

Levamisolul a fost bine tolerat pe toată durata tratamentului. Mecanismul prin care levamisolul poate induce seroconversia AgHBe în anti-HBe la bolnavii cu hepatită cronică activă tip B nu este încă elucidat. El nu are acțiune antivirală directă, dar incontestabil modifică răspunsul imun al gazdei. În ultimul timp mulți autori au comunicat rezultate nefavorabile cu această terapie.

Interleukina 2 s-a administrat (Sakagami și colab. 1986) la cîțiva bolnavi cu hepatită cronică activă AgHBs-pozitivă, obținîndu-se negativarea pasageră a ADN-polimerazei cu scăderea importantă a transaminazelor serice. Cercetările sînt în curs și par să fie de utilitate avînd în vedere și absența reacțiilor adverse.

Scanned with OKEN Scanner

IX.2.4. ALTE MĂSURI TERAPEUTICE

Pînă în urmă cu 20 ani, singura terapie medicamentoasă în hepatita cronică activă era administrarea așa-ziselor *hepatoprotectoare*. La început s-au utilizat extractele hepatice dezalbuminate, cu adaus de vitamine din grupul B (B_1, B_2, B_6, B_{12}). Efectul real al numeroaselor medicamente cu acțiune hepatoprotectoare din grupul extractelor hepatice nu s-a dovedit eficient comparativ cu loturile de control.

Tratamentul hepatotrofic a reprezentat etapa următoare extractelor hepatice cu scopul stimulării regenerării hepatocitelor și sintezei proteice. În acest grup pot fi cuprinse diferitele vitamine din grupul B, din care unele combat degenerescența grăsoasă, iar cele liposolubile (administrate parenteral) reprezintă o terapie substitutivă în formele colestatice în care se remarcă deficitul de absorbție al vitaminelor A, D, E, K.

Anabolizantele proteice (Naposim, Decanofort ș.a.) stimulează sinteza proteică și pozitivează bilanțul azotat. Se preferă steroizii nealchilați, în cure prelungite, cu administrare intermitentă, 0,025—0,050 g la 3—4 săptămîni, timp de 4 luni, cu pauze de 4—6 luni, pe toată durata terapiei cortico-imunodepresoare. Cu același efect se mai poate utiliza Norbetalon (fenil propionat de nortestosteron), administrat 25—50 mg la interval de o săptămînă.

Utilizarea preparatelor anabolizante este justificată mai ales în formele de hepatită cronică ce beneficiază de terapia imunodepresoare.

Acidul orotic stimulează sinteza acizilor nucleici, intervenind ca un precursor al formării nucleotidelor pirimidinice. Preparatele de acid aspartic (aspatofort injectabil i.v., metaspar) exercită efecte stimulatorii asupra sintezei proteinelor și enzimelor hepatocitare, a acizilor nucleici etc. Se folosesc cure alternative de perfuzii cu tratamentul oral. Sărurile de magneziu ale acidului aspartic și aspartatul de ornitină constituie achiziții mai noi care cuplează efectele amintite ale acidului aspartic cu suplimentarea hepatocitară în Mg și respectiv ornitină. Cu efecte apropiate se administrează arginina, în asociere sau nu cu acid malic (Arginină-Sorbitol, Rocmaline) și fosfolipide esențiale asociate cu aspartat de potasiu (Esfogran), care îmbină efectul hepatatrofic cu cel lipotrop.

Terapia hepatotrofică membranală se realizează cu medicamentele de tipul silimarinei și trofoparului. Indicația de elecție este în hepatitele cronice cu nivele ridicate ale transaminazelor prin efectul de stabilizare membranală.

Antimalaricele de sinteză (hidroxiclorochina), *vitamine E* (îndeosebi alfa-tocoferolchinona), 3-cyanidanolul (Catergen), mai recent derivații de superoxid-dismutază și catalază (Epurox H) realizează efect membranoprotector ca antioxidant. Prin epurarea radicalilor liberi ai oxigenului, răspunzători de lipoperoxidarea acizilor grași polinesaturați din constituția membranei, se conferă regenerarea membranei hepatocitare, îndeosebi în sindromul de hepatocitoliză posthepatită virală acută și în hepatita cronică activă/AgHBs negativă.

Inductoare enzimatice (fenobarbital) se folosesc în hepatitele cronice cu deficit de glicoronoconjugare. Pe de altă parte se favorizează excreția hepatocitară a acizilor biliari cu acțiune coleretică. Indicația majoră o

Scanned with OKEN Scanner

constituie hepatita cronică colestatică, mai ales în cazurile care nu beneficiază de corticoterapie.

Splenectomia însumează două acțiuni terapeutice: suprimarea ariei de hemoliză patologică prin hipersechestrarea și imunodepresia prin înlăturarea unui sector important de celule imunocompetente. Indicația exclusivă este hipersplenismul asociat hepatitei cronice active. Corticoterapia pre- și postoperatorie completează efectul imunodepresiv, previne trombocitoza și sindromul febril postsplenectomic.

Rolul și locul splenectomiei în hepatita cronică a fost bine individualizată în 1970 de Fodor și colab. Supraviețuirea este semnificativ mai îndelungată, comparativ cu bolnavii cu hepatită cronică activă și hipersplenism tratați cu corticoizi și/sau imunodepresoare.

Profilaxia hepatitei cronice

Hepatita cronică apare cel mai frecvent după infecția anterioară cu virus B. De multe ori, episodul acut este cunoscut și încadrat etiologic (A sau B) prin spitalizarea obligatorie. De aici decurge afirmația că cea mai eficientă profilaxie a hepatitei cronice este prevenirea hepatitei acute cu virus B. La aceasta putem adăuga și prevenirea hepatitei posttransfuzionale NANB.

Atît profilaxia cît și diagnosticul timpuriu al hepatitei cronice implică cunoașterea unor factori predictivi ai cronicizării. Cunoașterea lor la bolnavi cu hepatită acută trenantă, nevindecată în 6 luni, permite evaluarea riscului dezvoltării hepatitei cronice și instituirea unor măsuri profilactice și terapeutice precoce.

Trecerea hepatitei acute cu virus B spre cronicitate se poate face direct sau după o perioadă de interval liber, asimptomatic. În general, vindecarea se efectuează sub 3 luni de la debutul episodului acut, dar nu se poate vorbi de cronicizare decît după 6 luni sau chiar un an de la hepatita acută, în prezența unor teste funcțional biochimice hepatice alterate.

Nu există teste predictive demne de utilizat pentru hepatita cronică așa cum sînt cele pentru vindecarea hepatitei acute. Astfel, persistența AgHBs nu constituie un element obligator al cronicizării, însă prezența anti-HBs sugerează cu mare probabilitate vindecarea.

Hepatita cronică postvirală se poate instala insidios, cu manifestări minore, deseori fără icter. Faptul că cronicizarea poate apare și după 5—10 ani de la episodul acut infecțios (Oancea, 1972) dovedește importanța dispensarizării îndelungate a tuturor bolnavilor cu trecut de hepatită acută virală B. Se impune îndeosebi monitorizarea în privința dinamicii AgHBs și anti-HBs, eventual determinarea AghBe.

Expunerea perinatală la VHB este urmată de infecție cronică cu o foarte mare frecvență. Beasley și colab. (1983) au constatat în Taiwan că peste 90% din copiii expuși perinatal la VHB realizează infecție cronică cu acest virus. Urmărirea AgHBs la copiii născuți din mame AgHBs pozitive și examinarea periodică permite evidențierea trecerii de la starea de purtător la hepatita cronică.

Transmiterea verticală a hepatitei B de la mamă la făt se realizează cînd mama este purtătoare cronică de AgHBs sau cînd ea a contractat o

Scanned with OKEN Scanner

hepatită acută în timpul sarcinii, îndeosebi în semestrul al III-lea (Schweitzer și colab., 1975). Okada și colab. (1976) sesizează că 96 pînă la 100% din copiii mamelor care au AgHBs asociat cu AgHBe în ser sînt infectați cu VHB, 85—100% din ei devenind purtători cronici de AgHBs. În schimb, doar 1 pînă la 21% din copii mamelor care au AgHBs asociat cu anti-HBe cu VHB, aproape la toți starea de purtător fiind tranzitorie (Stevens și colab., 1979). Purtătoarele asimptomatice își pot infecta copilul și acesta poate dezvolta o hepatită neonatală severă sau fatală (Georgmăneanu, 1983).

Reesink și colab. (1979) au selectat un grup de 21 copii proveniți de la mame AgHBs cărora le-a administrat 0,5 ml/kg corp imunoglobulină specifică hepatitei B în primele 48 de ore după naștere, iar ulterior 0,16 ml/kg corp în fiecare lună, 6 luni consecutiv. La alți 20 copii nu s-au făcut administrări. Nici unul din copiii tratați cu imunglobulină specifică nu au devenit AgHBs pozitivi, comparativ cu 5 din grupul netratat. Doi din trei copii cărora nu li s-au administrat preparatul decît după 4—5 zile de la naștere au devenit AgHBs pozitivi, iar patru născuți din mame cu hepatită acută în ultimul trimestru de sarcină, tratați cu imunoglobulină specifică, nu au devenit AgHBs pozitivi. Numeroase studii ulterioare au indicat eficiența imunglobulinelor specifice ca modalitate a profilaxiei de postexpunere la copii născuți de mame infectate (Sabău, 1987). Georgmăneanu (1983) indică la sugarii din mame cu anamneză recentă de hepatită B, administrarea a 0,13 ml/kg corp de imunglobulină specifică pentru hepatita B i.m. sau 0,6 ml/kg de serumglobulină imună umană standard.

Unele investigații au arătat valoarea predictivă a *biopsiei hepatice* în timpul și după episodul acut de hepatită B. În 1970, Boyer și Klatskin au semnalat importanța prognostică a necrozei confluente cu punți („bridging necrosis") între structurile vasculare, bolnavii cu necroză localizată avînd o evoluție benignă spre vindecare. După Dietrichson și colab. (1975), prezența „piece meal necrosis", distrucției plăcilor limitante ale tractelor portale și infiltratul plasmocitar portal, constituie trepiedul cel mai util pentru instalarea ulterioară a hepatitei cronice. Ulterior, Vanstapel și colab. (1983) aduc argumente suplimentare asupra relației pozitive între „Piece meal necrosis" în episodul acut și trecerea spre cronicitate.

Determinarea cantitativă a *AgHBs seric* a fost propusă de Frösner și colab. (1982) pentru aprecierea cronicizării hepatitei acute virusale B. Autorii au arătat că bolnavii cu negativarea AgHBs în 6 luni au avut o reducere cu 50% a concentrației AgHBs în primele 20 de zile după debutul icterului, în timp ce la viitorii purtători cronici de VHB nu s-a constatat săderea titrului. Cu alte cuvinte, reducerea semnificativă a titrului AgHBs în primele 3 săptămîni ale hepatitei acute B constituie un element de prognostic favorabil.

Careboda și colab. (1982) au constatat că *persistența complexului imun AgHBs-IgM seric* în timpul hepatitei acute B este un marker al evoluției spre cronicitate. Determinări repetate ale acestuia au fost efectuate la 110 bolnavi cu hepatită acută B. S-a demonstrat că vindecarea produsă la 102 bolnavi a fost precedată de dispariția în primele 4 săptămîni de la internare. Dispariția complexului AgHBs-IgM s-a constatat mult timp înaintea negativării AgHBs și normalizării transaminazelor. În schimb,

Scanned with OKEN Scanner

la opt bolnavi la care complexul nu a dispărut timp îndelungat, s-a instalat starea de purtător cronic și hepatită cronică.

Valoarea predictivă a evidențierii sistemului *AgHBe/anti-HBe* a fost sugerată încă în 1970. Ulterior, utilizînd tehnici sensibile de dozare, s-a arătat că dispariția AgHBe în primele 10 săptămîni după debutul icterului indică cu regularitate dispariția VHB în timp scurt, prognosticul fiind favorabil în cele mai numeroase cazuri. În schimb, portajul AgHBe peste 10 săptămîni de la apariția icterului constituie un risc major pentru dezvoltarea infecției cronice cu VHB (Aldershvile și colab., 1980).

Antigenul delta constituie un factor de risc pentru dezvoltarea hepatitei cronice, cu riscul de progresiune spre ciroză la 40% din bolnavi (Rizzetto, 1983).

Hepatita cronică consecutivă infecției virale NANB stă la originea a 90% din hepatitele posttransfuzionale. Deoarece evoluează de obicei asimptomatic, episodul acut este nediagnosticat și evoluția spre cronicitate nestingherită la aproximativ 50% din bolnavi.

Întrucît nu sînt disponibile încă teste specifice pentru hepatita NANB, măsurile profilactice se adresează tuturor bolnavilor transfuzați pe o perioadă de pînă la un an.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. ABRUDAN, O., DEJICA, D., Clin. Chim. Acta., 1976, 69, 113.
2. AIKAWA, T., SAIRENJI, H., FURUTA, S., KIYOSAWA, K., SHIKATA, T., IMAI, M., MIYAKAWA, Y., YANASE, Y., MAYUMI, M., New Engl. J. Med., 1978, 298, 439.
3. ALBERT, J., CZAJA, A. J., AUDREI, M., WOLF, C., ASCHIE, H., BAGGENSTOSS, A. H., Gastroenterology, 1981, 80, 687.
4. ALDERSHVILE, J., FRÖSNER, G. C., NIELSEN, J. O., HARDT, F., DEINHARDT, F., SKINHEY, P., J. Infect. Dis., 1980, 141, 293.
5. ALTER, H. J., Gastroenterology, 1980, 79, 155.
6. ALTER, H. J., Clin. Gastroenterol., 1980, 9, 155.
7. ALTER, H. J., HOLLAND, P. V., MORROV, A. G., PURCELL, R. H., FEINSTONE, S. M., MORITSUGH, Y., Lancet, 1975, 838—841.
8. ANNONI, G., CARGNEL, A., COLOMBO, M., HAHN, E. G., J. Hepatology, 1986, 379—388.
9. ARANKALLE, V. A., CHADHA, M. S., MEHENDALE, S. M., BANERJEE, K., OUTBREAK, Lancet II, 1988, 1199—1200.
10. ALVAREZ, F., BERNARD, O., HOMBERG, J. C., CREIBICH, G., J. Exp. Med., 1985, 161, 1231.
11. ARNOLD, W., NIELSEN, J. O., HARDT, F., MEYER ZUM BÜSCHENFELDE, K. H., Gut, 1977, 19, 994.
12. AVIGAN, M. I., Hepatology, 1984, 4, 1063.
13. BABEŞ, V. T., CONSTANTINESCU, N., DUMITRESCU, D., Rev. Roum. Méd., Virol., 1980, 31, 315.
14. BABEŞ, V., *Virusurile hepatice*, Ed. Acad. R. S. România, 1983.
15. BACH, F. H., *In autoimmunity* (ed. N. Talal), Academic Press, 1977.
16. BAGGENSTOSS, A. H., SOLOWAY, R. D., SUMMERSKILL, W. H. J., Hum. Pathol., 1972, 3, 183.
17. BALAYAN, M. S., ANDJAPARIDZE, AG., SAVINSKAYA, S. S., Intervirulogy, 1983, 23—31.
18. BARBATIS, C., WOODS, J., MORTON, J. A., FLEMING, K. A., McMICHAEL, A., McGEE, J.O.D., Gut, 1981, 22—985.
19. BARNABA, V., MUSCA, A., CORDOVA, C., Clin. exp. Immunol., 1983, 53, 281.

Scanned with OKEN Scanner

20. BARNABA, V., LEVRERO, M., VANDYKE, A. D., MUSCĂ, A., CORDOVA, C., BALSANO, F., Clin. Immunol. Immunopathol., 1985, 34, 284.
21. BASSENDINE, M. F., CHADWICK, R. G., SALMERON, J., SHIPTON, U., THOMAS, H. C., SHERLOCK, S., Gastroenterology, 1981, 80, 1016.
22. BEASLEY, P. R., Hepatology, 1982, 2, 218.
23. BEASLEY, P. R., J. Infect. Dis., 1983, 147.
24. BEASLEY, P. R., WANG, L. Y., STEVENS, C. E., LIN, C. C., HSIEH, F. J., WANH, K. Y., SUN, T. S., SZMUNESS, W., Hepatology, 1983, 135.
25. BEHRENS, H. J., VERNACE, S., PARONETTO, F., Gastroenterology, 1979, 77, 1053.
26. BEHRENS, H. J., PARONETTO, F., Gastroenterology, 1980, 78, 424.
27. BERMAN, M., ALTER, H. J., ISHAK, K. G., PURCELL, R. H., JONES, E. A., Ann. Intern. Med., 1979, 91.
28. BERNHAU, D., ROGIER, E., FELDMANN, G., Am. J. Pathol., 1982, 109, 310.
29. BLACKWELL, J. B., J. Path. Bact., 1965, 90, 245.
30. BOMBARDIERI, S., PAOLETTI, P., FERRI, C., DIMUNNO, O., FORNAI, E., GIUNTINI, C., Am. J. Med., 1979, 66, 748.
31. BARTOLOTTI, F., CADROBBI, P., CRIVELLARO, C., BERTAGGI, A., ALBERTI, A., REALDI, G., Gut, 1981, 22, 499.
32. BOSCH, C., BECKER, M., ROTTHAUWE, H. W., FÖDISCH, H. J., Eur. J., Pediatr., 1980, 135, 169.
33. BOYER, J. L., KLATSKIN, G., New Engl. J. Med., 1970, 283, 1063.
34. BRADLEY, D. W., KRAWCZYNSKI, K., COOK, E. H., McCAUSTLAND, K. A., ROBERTSON, B. H., HUMPHREYC, C. D., KANE, MA., SPELBRING, J., WEISFHSE, I., ANDJAPARIDZE, A., BALAYAN, M., STETLER, H., VELAZQUEZ, O., *Viral Hepatitis and Liver Disease*, Alan R., Liss, Inc. New York, 1988, 138—147.
35. BRATTIG., N. W., BERG, P. A., Clin. exp. Immunol., 1966, 25, 40.
36. BRATTIG, N. W., SCHEMPFDECKER, G. E., BROCKE, C. W., Hepatology, 1983, 3, 647.
37. BRECHOT, C., DEGOS, F., LUGASSY, C., THIERS, V., ZAFRANI, S., FRANCO, D., BISMUTH, H., TRÉPO, C., BENHAMOU, J. P., WANDS, J., ISSEL BACHER, K., TIOLLAIS, P., BERTHOLET, P., New Engl. J. Med., 1985, 312, 270.
38. BULACU, M., STEFLEA, D., *Hepatita cronică*, Scrisul Românesc, Craiova, 1984.
39. BULIGESCU ,L., *Hepatitele cronice*, Edit. Medicală, Bucureşti, 1976.
40. BULIGESCU, L., *Bolile ficatului, căilor biliare şi pancreasului*, Edit. Medicală, Bucureşti, 1981.
41. BULIGESCU, L., SPANACHE, S., Med. Internă, 1986, 38, 413.
42. BULIGESCU, L., *Hepatita cronică: entitate heterogenă, controverse terapeutice.* I-ul Simpoz. Naţional de Hepatologie, 16—19 sept. 1987, Bucureşti.
43. BUDILLON, G., SCALA, G., DONOFRIO, S., CASSANO, S. de RITIS, F., Immunology, 1983, 52, 472.
44. BURREL, C. J., GOWAS, E. J., ROWLAND, R., HALL, P., JILBERT, A. A., MARMION, B. P., Hepatology, 1984, 4, 20.
45. BUTI, M., ESTEBAN, R., JARDI, R., ESTEBAN, J. I., GUARDIA, J., J. Med. Virol., 1986, 18, 81.
46. BUTNARU, J., MIHUŢ, A., *Elemente de imunologie şi imunopatologie în pediatrie*, IMF Cluj-Napoca, 1983, 194.

Scanned with OKEN Scanner

47. CABANE, J., *Le concours médical*, vol. 111, 1989, 2382—2384.
48. CAREBODA, F., DE FRANCHIS, R., D'ARMINIO MONFORTE, A., VECHI, M., ROSSI E., PRIMIGNANI, M., PALLA, M., DIOGUARDI, N., Lancet, 1982, 2, 355.
49. CARELLA, G., DIGEON, M., FELDMANN, G., JUNGERS, P., DROUST, J., BACH, J. F., Scand. J. Immunol., 1977, 6, 1297.
50. CARELLA, G., CHATENOUD, L., DEGOS, F., J. Clin. Immunol., 1982, 2, 93.
51. CHADWICK, R. G., JAIN, S., COHEL, B. J., SCOTT, G. M., THOMAS, H. C., SHERLOCK, S., Scand. J. Gastroent., 1980, 15, 973.
52. CHARLESWORTH, J. A., LAWRENCE, S., WORDSWALL, P. A., ROY, L. P., BOUGHTON, C. R., Clin. Exp. Immunol., 1977, 28, 496.
53. CHAUVEL, Y., FERNANDEZ-TELLO, D. S., FROMMEL, D., Arch. Pr. Pediat., 1980, 37 (Suppl.), 5.
54. CHEMELLO, L., PONTISSO, P., FATTOVICH, G., SCHIAVON, E., ALBERTI, A., REALDI, G., J. Virol., 1985, 17, 51.
55. CHIRA, O., DUMITRAȘCU, D., STANCIU, L., *Profilaxia cronicizării hepatitelor virale*, în: *Gastroenterologie preventivă* (Red. D. Dumitrașcu), Editura Medicală, 1987.
56. CHISARI, F. V., EDDGINGTON, T. S., J. Exp. Med., 1975, 142, 1092.
57. CHISARI, F. V., J. Immunol., 1978, 121, 1279.
58. CHISARI, F .V., Gastroenterology, 1980, 78, 168.
59. CHISARI, F. V., CASTLE, K. L., XAVIER, C., ANDERSON, D. S., J. Immunol., 1981, 126, 38.
60. COLOMBO, M., CAMBIERRI, R., RUMI, M. G., RONCHI, G., DEL NINNO, E., DE FRANCHIS, R., Gastroenterology, 1983, 85, 235.
61. COLUCCI, G., COLOMBO, M., DEL DINNO, E., PARONETTO, F., Gastroenterology, 1983, 85, 1138.
62. CONN, H. O., MADDREY, W. C., SOLOWAY, R. D., Hepatology, 1982, 2, 885.
63. COOK, C. G., MULLIGAN, R., SHERLOCK, S., Quart J. Med., 1971, 40, 159.
64. CROFTEN, R. W., MARTINA, M. C., DIESSELHOFF-DEN DULK, M. M. C., van FURTH, R., J. Exp. Med., 1978, 148, 1.
65. CZAJA, A. J., SUMMERSKILL, W. H. J., Med. Clin. N. Amer., 1978, 62, 71.
66. CZAJA, A. J., AMMON, H. V., SUMMERSKILL, W. H. J., Gastroenterology, 1980, 78, 518.
67. CZAJA, A. J., LUDWIG, J., BAGGENSTOSS, A. H., New Engl. J. Med., 1981, 304, 5.
68. DAVIS, P., READ, A. E., Gut, 1975, 16, 413.
69. DE GROOTE, J., Ann. Clin. Res., 1976, 8, 130.
70. DEIMANN, W., FAHIMI, H. D., Lab. Invest., 1980, 43, 172.
71. DEINHARDT, F., Münch. Med., Wschr., 1977, 119, 7.
72. DEJICA, D., PORR, P. J., TOGĂNEL, ELVIRA, ABRUDAN, O., *Anticorpii antimembranali hepatici*. USSM — Gastroenterologie, Cluj, 10 aprilie 1986.
73. DEJICA, D., PORR, P. J., *Evidențierea prin imunofluorescență a anticorpilor antimembranali hepatici în hepatita cronică activă și ciroză*, I-ul Simp. Național de hepatologie, 16—19 sept., 1987, București.
74. DEVOS, R., DE WOLF PEETERS, C., VAN DEN OORD, J. J., DESMET, U., Hepatology, 1985, 5, 1071.
75. DIENSTAG, J. L., New Engl. J. Med., 1978, 299, 40.
76. DIENSTAG, J. L., SAVARESE, A. H., BHAN, A. K., Hepatology, 1982, 2, 1075.

Scanned with OKEN Scanner

260. VERGANI, G. M., VERGANI, D., JENKINS, P. J., PORTMANN, B., MOWAT, A. P., EDDLESTON, A. L. W. P., WILLIAMS, R., Clin. Exp. Immunol., 1979, 38, 16.
261. VOICULESCU, M., *Hepatita virală*, Edit. Medicală, Bucureşti, 1977.
262. VUITON, D., Gastroenterol. Clin. Biol., 1982, 6, 967.
263. VUITON, D., TRÉPO, C., Path. Biol., 1984, 32, 190.
264. WARDLE, N., ANDERSON, A., JAMES, O., Dig. Dis. Sci., 1980, 25, 414.
265. WELLER, I. V. D., BASSENDINE, M. F., MURRAY, A., CRAXI, A., THOMAS, H. C., SHERLOCK, S., Gut, 1982, 23, 650.
266. WELLER, I. V. D., BASSENDINE, M. F., CRAXI, A., Gut, 1982, 23, 717.
267. WELLER, I. V. D., LOK, A. S. F., MINDEL, A., Gut, 1985, 26, 745.
268. WILLIAMS, R., EDDLESTON, A. L. W. F., Israel J. Med. Sci., 1979, 15, 261.
269. WOLFROM, C., FROMEL, D., Immunopatology, 1983, 26, 184.
270. WRIGHT, R., Immunopathol., 1980, 3, 331.
271. ZIMMERMAN, H. J., Med. Clin. N. Am., 1979, 63, 567.
272. ZOULEK, G., LORBEER, B., JUILG, W., DEINHARDT, F., Lancet, 1984, 1, 568.
273. YAMADA, G., NAKAVE, P. K., Lab. Invest., 1977, 36, 649.
274. YOSHIZAWA, H., ITOCH, Y., SIMONETTI, J. P., TAKAHASHI, T., MACHIDA, A., MIYAKAWA, Y., MAYAKAWA, Y., MAYUMI, M., J. Gen. Virol., 1979, 42, 513.

Scanned with OKEN Scanner

Redactor: FELICIA TEODOR
Tehnoredactor: CONSTANTIN RUSU
Corector: ILEANA BRAŞOVEANU

Apărut: 1992. Bun de tipar: 18.06.1992.
Comanda nr. 3337. Coli de tipar: 11.
Tiraj: 3 000+80+50 ex. legate. Hîrtie: velină: 70 g/mp.
Format: 70×100/16.

Tiparul executat sub comanda nr. 285/1991, la
Imprimeria de Vest, Oradea,
str. Mareşal I. Antonescu 105.
România

Scanned with OKEN Scanner

SERIA PROGRESE ÎN MEDICINĂ DACIA

Progres — cercetare

Cercetarea presupune cunoaștere și informație, aceasta din urmă greu de depistat în mulțimea de cărți care apar în fiecare an.

Seria „Progrese în medicină" își propune să ușureze efortul cititorului, oferindu-i idei utilizabile imediat, prin informație concentrată și filtrată potrivit criteriilor noutății.

Hepatita cronică la copil reprezintă o maladie foarte frecventă în țara noastră, legată în primul rînd de infecția aparentă și inaparentă (înșelătoare) cu virus hepatitic B, constituind o importantă problemă de sănătate publică.

Patologia hepatică a copilului este însă mult mai vastă, incluzînd și erori înnăscute, de metabolism, malformații de căi biliare cu repercusiuni hepatice, ca și hepatite de altă etiologie decît cea menționată.

Acestora li se adaugă și consecințele infecției cu HIV (SIDA) asupra ficatului, constatîndu-se un procent ridicat de asociere între virusul hepatitic B și virusul imunodeficienței umane.

Problemele de profilaxie și tratament în hepatologia pediatrică, deși încă imperfect cunoscute, deschid noi perspective.

EDITURA DACIA

Lei

ISBN 973-35-0262-6

Scanned with OKEN Scanner